

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

ZUR BEWERTUNG EINER MANDEL-SÄUREAUSSCHIEDUNG IM URIN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Michael Binus
aus Berlin

1978 # 197

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. H.-B. Wuermeling

ZUR BEWERTUNG EINER MANDEL-SÄUREAUSSCHIEDUNG IM URIN



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Michael Binus
aus Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



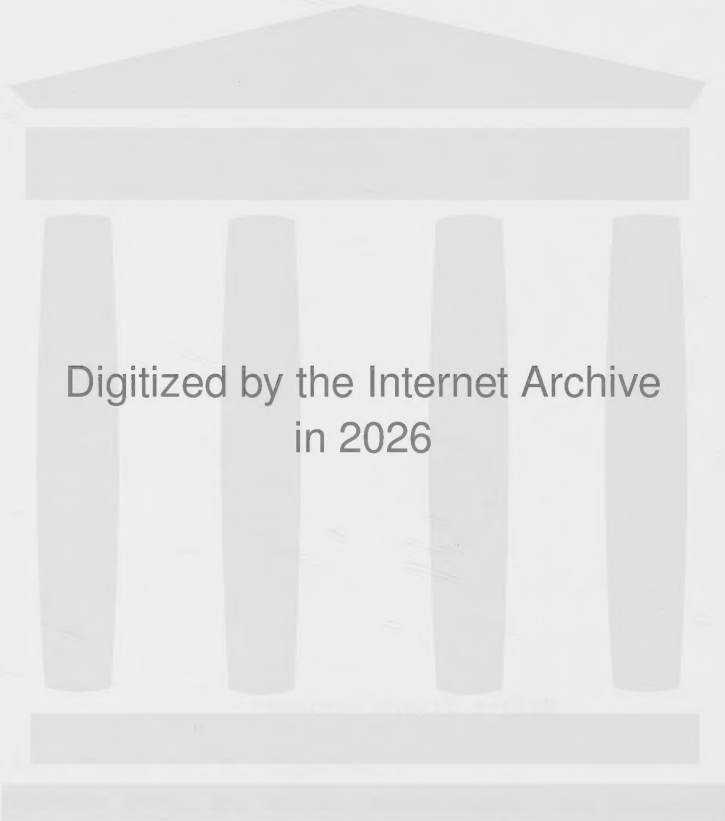
Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.1978

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
1.1. Mandelsäure und Mandelsäurederivate in ihrer therapeutischen Bedeutung	1
1.2. Mandelsäuremetabolismus	1
1.3. Bedeutung des Mandelsäurenachweises im Urin von styrolexponierten Personen	2
2. <u>Aufgabenstellung</u>	3
3. <u>Hauptteil</u>	4
3.1. Therapeutischer Einsatz von Mandelsäure in der Medizin	4
3.1.1. Einsatz von Mandelsäure als reine Man- delsäure in Urologika	4
3.1.2. Einsatz von Mandelsäure als Benzylman- delat in Spasmolytika bei der Therapie von Meteorismus	6
3.1.4. Einsatz von Mandelsäure als Mandelsäure- benzylester in gebräuchlichen Analgetika	12
3.1.5. Einsatz von Mandelsäure als Mandelsäure- dibenzylester in Spasmolytika	16
3.1.6. Einsatz von Mandelsäure als Cyclandelate in durchblutungsfördernden Mitteln (Vaso- dilatantien)	17

		Seite
3.1.7.	Einsatz von Mandelsäure als Homatropin- hydrobromid in Mydriatika (Ophthalmika)	19
3.1.8.	Einsatz von Mandelsäure als Benzylman- delat in Hypnotika	20
3.1.9.	Einsatz von Mandelsäure in Form von substituierten Derivaten des Mandel- säurehydrazid in Tuberkulostatika	21
3.1.10.	Einsatz von Mandelsäure in Form eines substituierten Mandelamidhydrochlorids in Lokalanästetika bei der Krebstherapie	23
3.2.	Styrol (styrolen, Phenyläthylen)	24
3.2.1.	Struktur	24
3.2.2.	Allgemeines	24
3.2.3.	Herkunft und Anwendung	25
3.2.4.	Aufnahme in den Organismus	25
3.2.5.	Toxizität	27
3.2.5.1.	Toxische Wirkung auf Versuchstiere	27
3.2.5.3.	Zusammenfassung der toxischen Eigen- schaften auf den Organismus	42
3.2.6.	Maximale Arbeitsplatzkonzentration	42
3.3.	Stoffwechsel und Ausscheidung von Mandel- säure und Mandelsäurederivaten	44
3.3.1.	Ausscheidung von Mandelsäure	44
3.3.2.	Mandelsäure als Metabolit von Arznei- mitteln	48

	Seite
3.3.3.	Ausscheidung von Mandelsäure und Derivaten infolge Styrolexposition 50
3.3.3.1.	Bei Tieren 50
3.3.3.2.	Beim Menschen 57
3.4.	Analytische Nachweismethoden für Mandelsäure im Urin 63
3.4.1.	Jodometrische Titration und polarographische Bestimmung nach BISTER und WOLFF 63
3.4.2.	Mandelsäurenachweis mit Benzylthiuronium nach el MASRI 65
3.4.3.	Photometrische Bestimmung nach IKEDA 65
3.4.4.	Gaschromatographische Bestimmung nach SLOB 66
3.4.5.	Gaschromatographische Bestimmung nach ENGSTRÖM 67
3.4.6.	Gaschromatographische Bestimmung nach SCHALLER 68
3.5.	Diskussion und Zusammenfassung 70
	Literaturverzeichnis 74

1. Einleitung

1.1. Mandelsäure und Mandelsäurederivate in ihrer therapeutischen Bedeutung

In der Medizin werden Mandelsäure und ihre Derivate vielfältig für Therapiezwecke eingesetzt. Infizierte Harnwege wurden zum Beispiel mit reiner Mandelsäure behandelt. Heute enthalten einige Urologika nur noch Mandelate.

Viel mehr Verwendung finden Mandelsäurebenzylester in verschiedenen Hypnotika, Spasmolytika und Analgetika. Zu den gebräuchlichsten Analgetika in der Bundesrepublik mit Mandelsäurebenzylester zählen Spalt-Tabletten^R und Pfeil-Tabletten^R. Aber auch Mandelsäuredibenzylester findet im geringem Umfang in Spasmolytika Verwendung.

Eine weitere Gruppe von mandelsäurehaltigen Pharmaka stellen die Cyclandelate. Man rechnet sie zu den durchblutungsfördernden Mitteln wegen ihrer Eigenschaft als Vasodilatator zu wirken. In der Augenheilkunde wird der Tropinester der Mandelsäure als Mydriatikum eingesetzt.

Schließlich gibt es noch Pharmaka, die Mandelsäure in Form von substituierten Derivaten beinhalten. Sie sind jedoch therapeutisch wenig bedeutend.

1.2. Mandelsäuremetabolismus

Nach Untersuchungen verschiedener Autoren (DUVERGEY 1938; NEISH 1956; KLINGMÜLLER 1956; RUVINSKAJA 1965; SENECA 1964) über den Metabolismus der Mandelsäure nach oraler Verabreichung von Mandelsäure oder einem

ihrer Salze werden bis zu 90% der applizierten Dosis als Mandelsäure, ein weiterer Anteil als Phenylglyoxylsäure im Urin analytisch nachgewiesen.

Inwiefern sich der Metabolismus der in den Pharmaka enthaltenen Mandelsäurederivate auf die Mandelsäure und Phenylglyoxylsäureausscheidung auswirkt, bleibt zu diskutieren und bedarf noch eingehender wissenschaftlicher Studien. Nach den Untersuchungen von SCHALLER und Mitarbeitern (1976) werden 20-70% des oral gegebenen Benzylmandelats zu Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure metabolisiert und in den Harn ausgeschieden.

In den anderen wissenschaftlichen Arbeiten werden über Metabolismus und Exkretion der verabreichten Mandelsäurederivate weder prozentuale Überschlagswerte noch exakte quantitative Werte angegeben. Diese Arbeiten beschäftigen sich unter anderem mit Indikation, Wirkungsspektrum, Dosis und Nebeneffekten nach Applikation angeführter Arzneimittel.

1.3. Bedeutung des Mandelsäurenachweises im Urin von styrolexponierten Personen

Mandelsäure, Phenylglyoxylsäure und Hippursäure findet man als Metaboliten von Styrol beim Menschen im Urin. Deshalb kommt dem Mandelsäurenachweis im Urin eine große Bedeutung zu.

Durch den Nachweis einer vermehrten Ausscheidung von Stoffwechselprodukten des Styrols im Urin kann unter anderem die Expositionsgefährdung beurteilt werden. Die Evaluation der im Urin ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte des Styrol (Mandelsäure, Phenylglyoxylsäure und Hippursäure) als Indikator einer Styrolexposition bedarf jedoch noch weiterer eingehender wissenschaftlicher Untersuchungen.

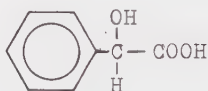
Stehen styrolexponierte Arbeiter unter medikamentösem Einfluß solcher Chemotherapeutika, die Mandelsäure oder ihre Derivate enthalten, so ist anzunehmen, daß ihre Mandelsäure- und Phenylglyoxylsäure-Urinwerte erheblich fehlgedeutet werden. Diese Stoffwechselprodukte sind nun kein Maß für die Indikation der Styrolexposition mehr.

Die Aussage über die Expositionsgefährdung unterliegt damit gewichtigen Fehlerquellen.

2. Aufgabenstellung

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit besteht darin, alle weitgestreuten wissenschaftlichen Arbeiten, die sich insbesondere mit der Styrolexposition, der Mandelsäureexkretion, sowie auch mit Medikamenten die Mandelsäure oder Mandelsäurederivate enthalten oder im Stoffwechsel bilden, zu resümieren.

- 3. Hauptteil
- 3.1. Therapeutischer Einsatz von Mandelsäure in der Medizin
- 3.1.1. Einsatz von Mandelsäure in Urologika als reine Mandelsäure
- 3.1.1.1. Struktur



Mandelsäure

3.1.1.2. Klinische Anwendung

Bis 1935 galt die ketogene Diät als Mittel der Wahl in der Behandlung von Harnweginfekten (HEIMHOLZ, CLARK 1937). Viele wissenschaftliche Untersuchungen und Experimente, einen gleichwertigen medikamentösen Ersatz zu finden, waren bis dahin erfolglos gewesen.

ROSENHEIM (1935) entdeckte als erster die bakteriostatische Wirkung von Mandelsäure gegenüber E.Coli. Nach deren Applikation auf einem E-Coli-Bakterienrasen fand er bei einem pH kleiner 5,3 keine Bakterien mehr.

In einer klinischen Versuchsreihe applizierte er dann 12 Personen, die an Harntraktinfektionen litten, je 12g Mandelsäure pro Tag. Zur Azidifizierung des Urins gab er zusätzlich Ammoniumchlorid (NH_4Cl), um den gewünschten pH von kleiner 5,3 zu erhalten. In 8 Fällen erzielte er Besserung bzw. Beschwerdefreiheit.

Im Jahre 1936 berichtet er nach Mandelsäuretherapie in 93 Fällen von 71% Besserung (ROSENHEIM 1936).

Nach DUVERGEY (1938) nahm die Mandelsäure damals den ersten Platz in der Behandlung von Harnwegsinfektionen ein. Seine Ergebnisse liegen bei 70-80% Besserung nach Gabe von 12g Mandelsäure pro Tag.

DUVERGEY sowie auch HELMHOLZ und OSTERBERG (1936) unterstreichen die Beziehung zwischen Bakterizidität und pH Wert des Urin und bestätigen den von ROSENHEIM (1935) angegebenen optimalen pH Wert von 5,3.

Für ZINSSER (1964) erweist sich eine Kombination aus Mandelsäure, Methaminmandelat, Sulfamethiazol (Mesulfin) in der Behandlung von Harnwegsinfekten als besonders glücklich. Die Vorteile liegen in der langen Verträglichkeit - manche Patienten mehr als 2 Jahre - ohne jegliche Krankheitserscheinung.

Mandelsäure sei das Mittel der Wahl wegen seiner antibakteriellen Wirkung und seiner Azidifizierung des Urins. Es muß jedoch in Dosen über 3g verabreicht werden, um effektiv zu wirken. Dieser Wert unterscheidet sich nicht wesentlich von der Angabe der zuvor genannten Autoren.

Nach SENECA (1964) soll die reine Mandelsäureverabreichung auf 3g viermal täglich begrenzt sein, bei einer Flüssigkeitsaufnahme von 1000-1200 ml pro Tag. Die bakterizide Wirkung der Mandelsäure setzt auch er bei einem Urin pH von 5,5 und niedriger fest.

In der pharmazeutischen Industrie wird Mandelsäure heute nur noch zur organischen Synthese von Pharmaka verwendet, die als Harndesinfizienzien dienen, da sie in den Bakterien wahrscheinlich die Synthese von Pantothersäure hemmen (RÖMPP 1968).

3.1.1.3. Nebenwirkungen

HELMHOLZ und OSTERBERG (1936) fanden bei exzessiv hohen Mandelsäuregaben im Rattenexperiment bei Normaltieren Nierenschädigung und Todesfälle. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hämaturie, Urinstein, Ohrensausen, Muskelschmerzen und Urticaria zählt SENECA (1964) zu Nebeneffekten beim Menschen.

3.1.1.4. Arzneimittel

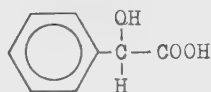
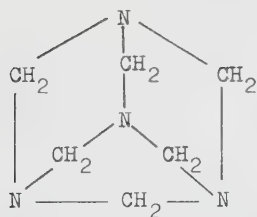
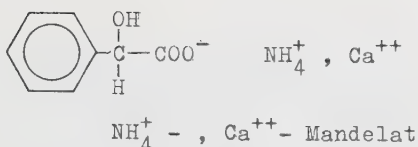
Im Handel befindet sich heute noch ein Präparat, das reine Mandelsäure enthält.

Firmenname	: Aristasept ^R Dragees
Hersteller	: Nordmark, Hamburg
Wirkstoffgehalt:	0,05g Mandelsäure, Sulfosomidin 0,1g, Bietamiverindichlorhydrat 0,05g, Phenylsalicylat 0,06g
Dosierung	: 3 mal täglich 2 Dragees zu oder nach den Mahlzeiten
Indikation	: Zystitis, Zystopyelitis, nicht tuberku- löse Reizblase, Urethritis, bei Dauer- katheder, nach Prostatektomie und Elek- troresktionen.

3.1.2. Einsatz von Mandelsäure als Mandelat in Urologika

3.1.2.1. Struktur

Folgende chemische Strukturformeln geben die beiden Möglichkeiten wieder, in denen Mandelsäure als Mandelat in Präparaten Verwendung findet.



Methenamin - Mandelat^R oder Mandelamin^R

3.1.2.2.

Klinische Anwendung

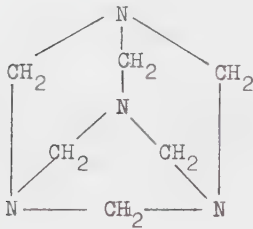
Wie in 3.1.1.2. beschrieben, macht die Verabreichung der Mandelsäure für ihr Wirkungsspektrum eine Azidifizierung des Urins nötig - am einfachsten geschieht dies durch die Applikation eines ihrer Salze.

SCHNOHR (1937) behandelte 8 Patienten, die an Harnweginfekten erkrankt waren, mit Ca^{2+} -Mandelat.

DUVERGEY (1938) hält NH_4^+ -Mandelat für das bessere Salz, nachdem er 10 Patienten mit NH_4^+ -Mandelat und 6 Patienten mit Ca^{2+} -Mandelat behandelt hatte. Er empfiehlt die Verabreichung dieses Salzes in Mengen von 2-5g pro Tag.

In seinen Versuchen an 154 Albinoratten, die an einer experimentell erzeugten Nephritis erkrankt waren, verabreichte KRAUTWALD (1958) Mandelate in einer Dosis von 200mg/kg Körpergewicht. Er hielt sich damit streng an die in der Klinik üblichen Dosierungsvorschriften. Über seine Ergebnisse wird in 3.1.2.3. unter Nebenwirkungen berichtet.

Die zweite große Gruppe von in handelsüblicher Form verabreichten Mandelaten sind die Mandelamine oder Methenaminmandelate. Methenamin ist chemisch gesehen ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd und Ammoniak. Es wird als solches im Intestinum resorbiert, in dem Körper aufgenommen und schließlich unverändert in dem Urin ausgeschieden. Ist der Urin jedoch in seinem pH-Wert sauer, das ist der Fall bei der erzeugten Azidifizierung des Urins durch Mandelate, wird Formaldehyd freigesetzt. So besitzt es wie Mandelsäure bakterizide Eigenschaften (SENECA 1964). Die Reaktion verläuft wie skizziert.



Methenamin



Formaldehyd



Mandelsäure

NH_4^+ - Mandelat

Anfang der 60iger Jahre wurden nach SENECA (1964) folgende Chemotherapeutika vorwiegend in der Behandlung von chronischer Pyelonephritis bei 668 Patienten in folgender Rangordnung verwendet:

Sulfonamide	63,0 %
Nitrofurantoin	5,1 %
Netracycline	4,9 %
Chloramphenicol	3,3 %
Penicillin	3,0 %
Streptomycin	2,8 %
Mandelamine	2,0 %
10 weitere Pharmaka unter	1,5 %

SENECA verabreichte Mandelamine gewöhnlich in einer Dosis von 1g 3-4 mal täglich.

Über die gleichen Behandlungsverfahren wie SENECA berichten GOW (1974) an 73 Patienten und WINTER (1967) an 43 Patienten mit chronischen Harnwegsinfekten.

3.1.2.3. Nebenwirkungen

KRAUTWALD (1958) berichtet, daß er in Rattenexperimenten keine Veränderung des Normalbefindens beobachtete, jedoch traten in einigen Fällen leichte Durchfälle auf.

Bei den Studien von WINTER (1967) trat bei 5 Patienten von 43 stärkere Übelkeit auf, die bei 3 Patienten innerhalb weniger Tage verschwand.

GOW (1974) beschrieb vor allen Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Dysurie und Haematurie bei 45 von 73 Patienten, obwohl sich in 53 Fällen schließlich ein Therapieerfolg einstellte.

3.1.2.4. Arzneimittel

Im Handel befinden sich Mandelate heute nur noch in Form von Methenaminen.

Firmenname : Mandelamine^R, Methenamine^R,

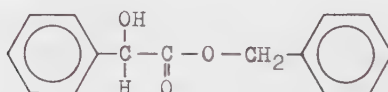
Hersteller : Gödecke, Berlin

Wirkstoffgehalt : 0,5g oder 0,25g Methenamin-Mandelat pro Dragee.

- Dosierung : Erwachsene 3-4 mal täglich 2 Dragees zu 0,5g. Kinder zwischen 6. und 12. Lebensjahr täglich 4 mal 1 Dragee zu 0,5g. Kleinkinder im Alter von 6 Jahren und jünger täglich 2 mal 1 Dragee zu 0,25g.
- Indikation : Akute und chronische Harnwegsinfekte, die ohne Fieber und Schüttelfrost verlaufen. Mandelamine eignet sich besonders für die Langzeitbehandlung chronischer Harnwegsinfektionen. Es hält den Urin keimfrei und ist in der Lage auch dann Rückfälle zu verhindern, wenn Abflußbehinderungen im Harntrakt eine dauerhafte Keimfreiheit erschweren. Mandelamine ist sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Erreger wirksam. Unter der Behandlung mit Mandelamine entwickeln die Bakterien keine Resistenz.

3.1.3. Einsatz von Mandelsäure als Benzylmandelat in Spasmolytika bei der Therapie von Meteorismus

3.1.3.1. Struktur



Darstellung: Mandelsäurebenzylester , Benzylmandelat
Veresterung von Mandelsäure und Benzylalkohol

3.1.3.2. Klinische Anwendung

Bei Patienten, die an Blähungen, Völlegefühl und Luftaufstoßen litten, konnte nach Applikation von 3 mal 2 Tabletten Flatudestal^R (MICHALIK 1967) eine rasche Besserung und nach Beendigung der Kur bei 83 Patienten eine eindeutige Beseitigung der meteoristischen Beschwerden festgestellt werden. Flatudestal^R enthält Mandelsäurebenzylester und Polysiloxan. Benzylmandelat entspannt die enterale Muskulatur. Die nach Entschäumung freigesetzten Gase (Polysiloxanwirkung) können nun durch Ructus aus dem Magen und den Konflexuren entfernt werden. Diese spasmolytische Wirkungskomponente scheint neben dem Entschäumereffekt besonders vorteilhaft zu sein.

Über negative Nebenwirkungen, die Exkretion und den Metabolismus macht die Verfasserin keine Angaben.

3.1.3.3. Arzneimittel

Als Spasmolytikum wird folgendes Präparat im Handel geführt:

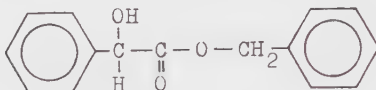
Firmenname	: Flatudestal ^R Tabletten Flatudestal ^R Saft
Hersteller	: Krugmann, Limburg
Wirkstoffgehalt	: 30 mg Mandelsäurebenzylester, Dimethylpolysiloxan 40 mg, Diphesatin 0,5 mg pro Tablette bzw. pro 10 ml Saft.
Dosierung	: Nach den Mahlzeiten 1-2 Tabletten gut zerkaut mit etwas Flüssigkeit oder 1-2 Teelöffel Saft, wenn nötig auch vor dem Schlafengehen.
Indikation	: Flatulenz, Meteorismus, Aerophagie, Spasmen bei gastrointestinalen Störungen mit Druck- und Völlegefühl und Folgen vorwiegend sitzender Lebensweise; nach Operationen.

3.1.4.

Einsatz von Mandelsäure als Mandelsäurebenzylester in gebräuchlichen Analgetika

3.1.4.1.

Struktur



Mandelsäurebenzylester , Benzylmandelat

3.1.4.2.

Klinische Anwendung

Eine der meist verwendeten Schmerztabletten auf dem deutschen Arzneimittelmarkt ist die Spalt^R-Tablette. Sie enthält pro Einheit 50 mg Benzylmandelat, Hauptbestandteile sind 225 mg Phenazonsalicylat und 225 mg Salicylamid. Nach Untersuchungen von GABKA und SCHWIETZER (1974) vermindert sich die analgetische Potenz nach dem Herauslassen von Benzylmandelat aus dem Präparat um 20%. Die Latenzzeit verdoppelt sich, ebenso die Zeit bis eine deutliche Analgesie erkennbar ist. Die Wirkungsdauer wird um etwa ein Drittel reduziert.

Wird neben Benzylmandelat auch Salicylamid eliminiert, sinkt die analgetische Potenz auf etwa 60%. Die Latenzzeit vervierfacht sich, eine deutliche Analgesie wird gar nicht mehr erreicht. Die Wirkungsdauer wird fast um die Hälfte verringert.

3.1.4.2.

Arzneimittel

Folgende Analgetika werden klinisch verwendet:

Firmenname : Melabon^R Kapseln

Hersteller : Oramon, Lauptheim
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50 mg, Propyphenazon 200 mg, Coffeincitrat 20 mg pro Kapsel
Dosierung : 1-5 mal täglich 1 Kapsel mit etwas Flüssigkeit
Indikation : Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Migräne, Frauenbeschwerden, Alkoholnachwirkungen, Rheuma und Nervenschmerzen.

-.-.-.-.-.-.-.-.-

Firmenname : Pfeil^R-Tabletten
Hersteller : Stada, Bad Vilbel
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50 mg, Athoxybenzamid 0,25 g, Propyphenazon 0,2g, Coffein 0,05g pro Tablette
Dosierung : 3 mal täglich 1-2 Tabletten
Indikation : Schmerzzustände (Kopf-, Zahn-, Muskelschmerzen), Dysmenorrhoe, grippale Infekte und Erkältungskrankheiten.

-.-.-.-.-.-.-.-.-

Firmenname : Stadapyrinum^R
Hersteller : Stada, Bad Vilbel
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50 mg, Coffein 50 mg, Phenacetin 210 mg, Salicylamid 210 mg pro Tablette
Dosierung : 3 mal täglich 1-2 Tabletten
Indikation : Bei Kopf- und Muskelschmerzen, Erkältungskrankheiten und rheumatischen Schmerzen.

-.-.-.-.-.-.-.-.-

Firmenname : Spalt^R - Tabletten
Hersteller : Much, Bad Soden
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50 mg, Salicyl-
amid 225 mg, Phenazonsalicylat 225 mg,
Coffein 50 mg pro Tablette
Dosierung : 3 mal täglich 1-2 Tabletten
Indikation : Kopf-, Zahn- und Muskelschmerzen, Mi-
gräne, Menstruationsbeschwerden, Alko-
holnachwirkungen, Rheuma- und Nerven-
schmerzen.

-.-.-.-.-.-.-.-

Firmenname : Rukebon^R
Hersteller : Kettelhack Riker, Borken
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50 mg, Phenace-
tin 200 mg, Salicylamid 200 mg, Coffein
50 mg pro Tablette
Dosierung : 3-4 mal täglich 1 Tablette
Indikation : Kopf-, Zahnschmerzen, Fieber, Erkäl-
tungskrankheiten, Grippe, Migräne, Neu-
ralgie, rheumatische Beschwerden, Men-
struationsbeschwerden, Ischias, Beschwer-
den nach Alkohol und Nikotinmißbrauch.

-.-.-.-.-.-.-.-

Firmenname : Pyromed^R
Hersteller : Arzneimittel Hüls, Kempen
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50 mg, Amino-
phenazon 200 mg, Phenacetin 200 mg,
Coffein 50 mg pro Tablette
Dosierung : 1-2 Tabletten bis zu maximal 6 Tabletten
täglich

Indikation : Tagesanalgetikum mit spasmolytischer Komponente, bei Neuralgie, Cephalgie, Myalgie und Dolor Menstrualis. Antipyretikum zur Kupierung grippaler Infekte.

-.--.-.-.-.-.-.-

Firmenname : tispol^R
Hersteller : ICN, Eschwege
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 0,03g, Aminophenazon 0,275g, Paracetamol 0,165g pro Tablette
Dosierung : bis 3 mal täglich 1-2 Tabletten
Indikation : Zahnschmerzen

-.--.-.-.-.-.-.-

Firmenname : Doppel-Spalt^R
Hersteller : Much, Bad Soden
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50 mg, Coffein 50 mg, Propyphenazon 150 mg, Bucetin 200 mg pro Tablette
Dosierung : 1-2 Tabletten bei Bedarf, nicht mehr als 10 Tabletten täglich
Indikation : Starke Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Migräne, Neuralgien, rheumatische Beschwerden, Menstruationsschmerzen.

-.--.-.-.-.-.-.-

Firmenname : Schmerz - ex^R
Hersteller : Roland, Essen

Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 75 mg, Acetyl-
salicylsäure 250 mg, Paracetamol 200 mg,
Coffein 50 mg pro Tablette

Dosierung : 1-2 Tabletten, 1-2 mal täglich mit etwas Wasser

Indikation : Kopfschmerzen, Migräne, Monatsbeschwerden, Föhnkrankheit, Wetterfühligkeit, Zahnschmerzen, Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen

— — — — —

3.1.5. Einsatz von Mandelsäure als Mandelsäure-
dibenzylester

3.1.5.1. Arzneimittel

Literaturhinweise über Struktur und klinische Anwendung sind nicht vorhanden. Heute befindet sich folgendes Spasmolytikum im Handel:

Firmenname : Vau-Tabletten^R

Hersteller : Vosswerk, Hannover

Wirkstoffgehalt : Mandelsäuredibenzylester 0,035g, Bernsteinsäuredibenzylester 0,015g, Amino-phenyzon 0,15g, Phenacetin 0,2g, Aneurin-HCl 0,001g, Coffein 0,045g, pro Tablette

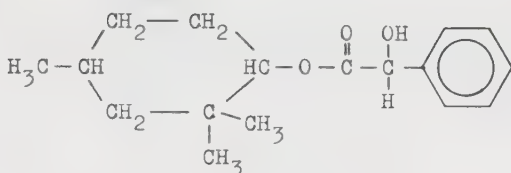
Dosierung : 2-3 mal täglich 1-2 Tabletten

Indikation : Kopf- und Zahnschmerzen, Migräne, Neuralgien, Rheuma, Menstruationsbeschwerden, Abgeschlagenheit

— — — — —

3.1.6. Einsatz von Mandelsäure als Cyclandelate
(3,5,5-Trimethyl-cyclohexanol-mandelat)
in durchblutungsfördernden Mitteln (Va-
sodilatantien)

3.1.6.1. Struktur



Cyclandelat , 3,5,5-Trimethyl-cyclohexanol-mandelat

Cyclandelate sind Mandelsäureester des 3,5,5-Trimethyl-Cyclohexanols.

3.1.6.2. Klinische Anwendung

DAVIES (1971) berichtet nach seinen Studien an 11 Patienten, die an cerebral-vaskulären Durchblutungsstörungen litten, über eine signifikante Verbesserung des klinischen Zustandes der Patienten - subjektiv für den Patienten, objektiv für den Arzt - nach Behandlung mit 200 mg Cyclandelat 2 mal täglich über 3 Wochen hinweg.

Cyclandelate wirken als Vasodilatator effektiv verbessernd auf die cerebrale Durchblutung. Diese Eigenschaften rechtfertigen den Gebrauch dieser Präparate in der Behandlung von cerebral-vaskulären Erkrankungen. Diese Angaben decken sich mit denen von WECHSLER (1972).

ROGERS (1970) verabreichte 47 Patienten, die seit längerer Zeit an cerebraler Arteriosklerose erkrankt waren, 4 mal täglich 200 mg Cycladelate. Verglichen mit Kontrollgruppen zeigte diese Behandlung keine gewichtige klinische Verbesserung ihres Zustande. Bei diesem Typ von Patienten findet er die Methode als nicht praktikabel.

3.1.6.3. Nebenwirkungen

"Herzstechen", Übelkeit, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwindelgefühl gibt van WILK (1953) bei einer Dosis von 200 mg Cyclandelat 4 mal täglich an.

DAVIES (1971) und ROGERS (1970) beobachteten keine ungewöhnlichen toxischen Nebeneffekte.

Über Exkretion und Metabolismus wurden keinerlei Hinweise gegeben.

3.1.6.4. Arzneimittel

Folgende Präparate werden heute als Cyclandellate verabreicht:

Firmenname	: Spasmocyclon ^R Dragees
Hersteller	: Kettelhack Riker, Borken
Wirkstoffgehalt	: 200 mg Cyclandelat pro Dragee
Dosierung	: 2-5 mal täglich 1-2 Dragees
Indikation	: cerebrale und periphere Durchblutungsstörungen

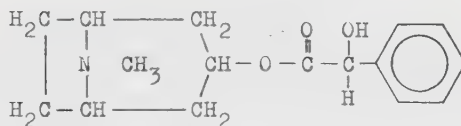
--.--.--.--.--

Firmenname	: Spasmocyclon ^R 400 Oblong-Dragees
Hersteller	: Kettelhack Riker, Borken
Wirkstoffgehalt	: 400 mg Cyclandelat pro Dragee
Dosierung	: Initialbehandlung: 2-5 Dragees täglich Langzeitbehandlung: 2 mal täglich 1 Dragee
Indikation	: Zur vasoaktiven Therapie und besseren Ernährung cerebral und peripherer durchblutungsgestörter Areale

--.--.--.--.--

3.1.7. Einsatz von Mandelsäure als Homatropinhydrobromid in Mydriatika (Ophthalmika)

3.1.7.1. Struktur



Homatropin

Homatropin ist der Tropinester der Mandelsäure, ein weißes kristallines Pulver.

Es wurde zuerst von LADENBURG im Jahre 1882 aus Tropin und Mandelsäure synthetisiert. Es hat grundsätzlich die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Atropin, ist jedoch schwächer wirksam und zugleich weniger toxisch als dieses (RÖMPP 1968).

3.1.7.2. Klinische Anwendung

Homatropinhydrobromid wird synthetisch aus Tropin und Mandelsäure hergestellt und an Stelle des giftigeren Atropins in 1%iger Lösung (Dosis 0,5-1mg) in der Augenheilkunde zur Pupillenerweiterung verwendet.

Die Pupillenerweiternde Wirkung dauert nur wenige Stunden und ist mit Eserin leicht abzukürzen. Subcutan injiziert mildert es das nächtliche Schwitzen bei Tuberkulosekranken (Atropinwirkung).

Für ähnliche Zwecke werden auch Homatropin, Homatropinhydrochlorid und Homatropinbrommethylat verwendet (RÖMPP 1968).

Im Arzneimittelhandel findet sich heute kein Präparat, das Mandelsäure in Form eines Tropinester als Wirkstoffkomponente beinhaltet.

3.1.8. Einsatz von Mandelsäure als Benzylmande-
 lat in Hypnotika

3.1.8.1. Arzneimittel

Zur klinischen Anwendung werden in der Literatur keine näheren Angaben gemacht, obwohl sich heute einige solcher Hypnotika im Handel befinden, in denen Mandelsäurebenzylester als Wirkstoffkomponente enthalten ist.

Firmenname : Bonidorm^R
Hersteller : Remmler, Hamburg
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 50mg, Carbromal
 450 mg, Passiflora incarnata 10 mg pro
 Tablette
Dosierung : Tagesberuhigung : 1/2 - 1 Tablette
 Schlafstörungen : 1 - 2 Tabletten
Indikation : Ein- und Durchschlafstörungen infolge
 innerer Unruhe; Schlaflosigkeit im Alter.

-.-.-.-.-.-.-.-.-

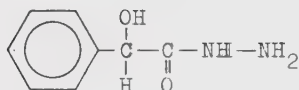
Firmenname : Dolestan^R
Hersteller : Much, Bad Soden
Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylester 25 mg, Diphenhy-
 dramin-HCl 25 mg, Bromisovalerianylcar-
 bamid 150 mg, Acecarbromal 50 mg, Car-
 bromal 300 mg
Dosierung : als Hypnotikum: 1-2 Tabletten vor dem
 Schlafengehen
 als Sedativum : 1/2 Tablette 2-3 mal
 täglich
Indikation : nervöse Spannungszustände, Ein- und
 Durchschlafstörungen

-.-.-.-.-.-.-.-.-

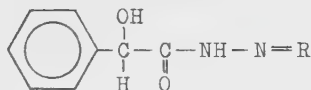
Firmenname : Halbmond Tabletten^R
 Hersteller : Much, Bad Soden
 Wirkstoffgehalt : Mandelsäurebenzylster 25 mg, Diphenhydramin HCl 25 mg, Bromisovalerianylcarbamid 150 mg, Carbromal 350 mg
 Dosierung : als Hypnotikum : 1-2 Tabletten vor dem Schlafengehen
 als Sedativum : 1/2 Tablette 2-3 mal täglich
 Indikation : nervöse Spannungszustände, Ein- und Durchschlafstörungen

3.1.9. Einsatz von Mandelsäure in Form von substituierten Derivaten des Mandelsäurehydrazid in Tuberkulostatika

3.1.9.1. Struktur der Derivate

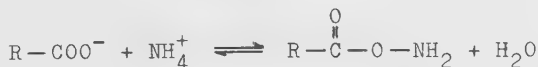


Mandelsäurehydrazid



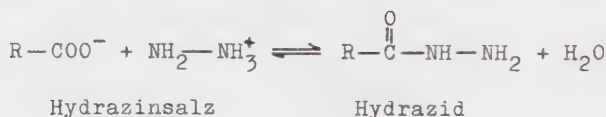
Mandelsäurehydrazon

Beim Erhitzen der Ammoniumsalze von Carbonsäuren entstehen infolge Wasserabspaltung die Amide:

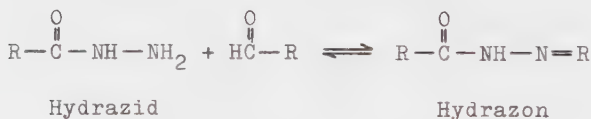


Säure-Amid

In entsprechender Weise bilden sich nun beim Erhitzen von Hydrazinsalzen unter Wasserabspaltung die Hydrazide:



Reagieren nun diese Hydrazide mit Alkohol unter Wasserabspaltung, so entstehen substituierte Hydrazide. Erfolgt die Reaktion mit Ketonen oder Aldehyden, so werden substituierte Hydrazone gebildet (Kethohydrazone, Aldehydhydrazone):



3.1.9.2.

Experimentelle Untersuchungen

JENEY und ZSOLNAI (1959) stellten mit verschiedenen Aldehyden und Ketonen 15 Derivate des Mandelsäurehydrazids her und untersuchten die in vitro ausgeübte tuberkulostatische Wirkung der gewonnenen Verbindungen (Hydrazone) und auch die des als Ausgangsprodukt dienenden Mandelsäurehydrazids. Zur Untersuchung verwendeten sie den Mikroorganismus Myc. tbc. H₃₇ Rv.

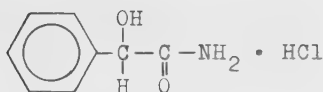
Die zusammengefaßten Ergebnisse der Forscher lassen erkennen, daß die in vitro ausgeübte tuberkulostatische Wirkung

von Mandelsäurehydrazid und seiner Derivate verglichen mit der anderer Tuberkulostatika wesentlich geringer ist. Bei Mandelsäurehydrazid ist sie - auf molarer Basis - 5 mal niedriger als diejenige von Benzoessäurehydrazid und sogar 25 mal niedriger als diejenige von Salicylsäurehydrazid.

Die Verfasser schließen wegen der geringen tuberkulostatischen Wirkung dieser Verbindungen die Möglichkeit irgendeines spezifischen Wirkungsmechanismus aus. Es ist deshalb anzunehmen, daß ein derartiges Derivat therapeutisch nicht zur Anwendung hergestellt wird.

3.1.10. Einsatz von Mandelsäure in Form eines substituierten Mandelamidhydrochlorids in Lokalanästhetika bei der Krebsterapie

3.1.10.1. Struktur



Mandelamidhydrochlorid

3.1.10.2. Klinische Anwendung und Experimente

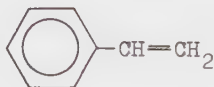
Die in der Krebsterapie verabreichten Schwefelwasserstoff-Inhibitoren verursachten bei schneller Wirkung dem Patienten oft Schmerzen.

Gegen die Schmerzen wurde N- (4-biphenyl) -N- (2-diäthylaminoäthyl) - mandelamidhydrochlorid (MH) mit Erfolg verabreicht (KNOCK 1967).

Nach subcutaner Injektion an Tieren und Menschen ist die Wirkung von MH als Lokalanästhetikum über 10 mal so groß als die von Procain und über 5 mal so groß als die von Lidocain (KNOCK 1967). 0,2%ige Lösung von MH ist in etwa einer 1,0%igen Lidocainlösung äquivalent. Bei Nervenlockversuchen an Schweinen erzielten 0,25ml einer 1,0%igen MH-Lösung direkt auf den isolierten Nerven appliziert, eine $27 \pm 11,2$ stündige Wirkungsdauer. Klinische Versuche an 30 Patienten zeigten, daß MH nicht für Standardanästhesien geeignet ist wegen der langsamen Diffusion und der Tendenz in höheren Konzentrationen irritierend zu wirken. Jedoch erwies es sich bei Injektionen mit Schwefelwasserstoffinhibitoren direkt in das Tumorgewebe als sehr geeignet und ist wegen seiner hohen Wirkung und relativ geringen Toxizität anderen Lokalanästhetika vorzuziehen (KNOCK 1967).

3.2. Styrol (Styrolen, Phenyläthylen)

3.2.1. Struktur



Styrol

3.2.2. Allgemeines

Styrol ist eine farblose, ölige, leicht polymerisierende brennbare Flüssigkeit mit einem unangenehmen, stech-

enden Geruch, der dem Geruch eines Benzol-Naphtalin-Gemisches ähnelt (FODOR 1972).

Für die Umrechnung des Styrolgehalts der Luft bei 25°C und 760 Torr gilt:

$$\begin{aligned} 1 \text{ mg/m}^3 &= 0,236 \text{ ppm} \\ 1 \text{ ppm} &= 4,260 \text{ mg/m}^3 \end{aligned}$$

3.2.3. Herkunft und Anwendung

In der Industrie wird Styrol mittels katalytischer Dehydrierung von Äthylbenzol bei hohen Temperaturen gewonnen. Ein weiteres Herstellungsverfahren geht von Benzaldehyd aus (FODOR 1972).

Die Polymerisation des monomeren Styrols zu Polystyrolen setzt schon bei Zimmertemperatur, durch Einwirkung von Licht, Wärme und Sauerstoff beschleunigt ein.

Die industrielle und gewerbliche Verwendung des Ausgangsproduktes Styrol erfolgt hauptsächlich

- bei der Herstellung von Kunststoffen (Polyestern);
- bei der Produktion von synthetischem Kautschuk (z.B. Butadien-Styrol), wobei das Styrol sowohl als Ausgangsstoff, als auch als polymerisierbares Lösungsmittel dienen kann;
- für andere organische Synthesen;
- in der Parfümerie und Pharmazie.

3.2.4. Aufnahme in den Organismus

Styrol kann vom Organismus über die Atemwege (FISEROVA-BERGEROVA 1966, GERARDE 1967), nach Injektion, über den

Gastrointestinaltrakt und durch die intakte Haut resorbiert werden (GERARDE 1967).

FISEROVA-BERGEROVA (1966) hat 7 Versuchspersonen Styrol­dämpfe in einer Konzentration von ungefähr $100\text{mg}/\text{m}^3$ (23,6 ppm) einatmen lassen.

Die Retention beim Einatmen durch die Nase und Ausatmen durch den Mund bewegte sich durchschnittlich um 66% der eingeatmeten Mengen. Beim Einatmen durch den Mund betrug die Retention um 59%.

Nach Beendigung der Exposition wurde kein Styrol ausgeatmet. In der alveolären Luft fand man eine Styrolkonzentration von etwa 6% der ursprünglichen Konzentration in der eingeatmeten Luft.

DUTKIEWICZ (1968) hat die Styrolaufnahme durch die Haut geprüft und festgestellt, daß maximal $9\text{--}15\text{ mg pro cm}^2$ und Stunde aufgenommen werden. Eine kurze Exposition gegen flüssiges Styrol ergab eine Aufnahme, die mit der bei einer 8stündigen Exposition gegenüber der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) verglichen werden könnte. Nach subcutaner Injektion hatte sich das radioaktive Styrol im Experiment innerhalb einer Stunde in sämtlichen Organen des Organismus verteilt (DANISHEFSKY 1954). Die weitaus höchsten Konzentrationen fanden sich bei Ratten in der Leber, in den Nieren und im Blut, wie Tabelle 1 zeigt:

ORGAN	RETENTION IN % DER SUBCUTANEN INJEKTION	
	nach 1 h	nach 24 h
LEBER	4,62 %	0,11 %
NIERE	1,82 %	0,01 %
NEBENNIERE	-	0,03 %
BLUT	-	0,02 %
ANDERE ORGANE	-	0,02 %

Tabelle 1: Styrolverteilung 1 h und 24 h nach subcutaner Injektion bei Ratten

3.2.5. Toxizität

3.2.5.1. Toxische Wirkung auf Versuchstiere

3.2.5.1.1. Akute Wirkung

SPENCER und Mitarbeiter (1942) führten ausgedehnte Versuche über die akute und chronische Toxizität des Styrols an Ratten, Mäusen und Meerschweinchen durch, dabei trat in erster Linie die heftig reizende Wirkung des Styrols für die Augenbindehäute und die Schleimhäute des Respirationstraktes hervor. Unter hohen Konzentrationen oder nach längerem Aufenthalt bei niedrigem Styrolgehalt der Luft machte sich eine lähmende, narkotisierende Wirkung auf das Zentralnervensystem bemerkbar. So traten bei Mäusen nach 8stündiger Inhalation von Konzentrationen zwischen 2,77 und 5,55 mg/l (650 und 1300 ppm) schwere Reizerscheinungen der Augen und der Nase auf. Nach Inhalationszeiten von 12-30 Stunden beobachtete man zusätzlich Kraftlosigkeit, Koordinationsverlust und schwankenden Gang als Zeichen der zentralnervösen Störung. Ratten wurden nach 10 stündiger Inhalation von 10,65 mg/l (2500 ppm) komatös und starben. Bei Verdoppelung der Expositionskonzentration auf 21,3 mg/l (5000 ppm) trat das Koma bereits nach 2 Stunden ein.

Pathologisch - anatomische Untersuchungen der Tiere zeigten ausschließlich pulmonale Läsionen, die in Blutfülle, Hämorrhagien, Lungenödem und Leukozyteninfiltrationen bestanden. Die Ergebnisse über die akute Wirkung von Styrol auf 405 Ratten und 410 Meerschweinchen sind in folgender Tabelle 2 zusammengefaßt.

KONZENTRATION		RATTE		MEERSCHWEINCHEN	
mg/l	p.p.m.	100% Überlebensexposition in Std.	100% Letalexposition in Std.	100% Überlebensexposition in Std.	100% Letalexposition in Std.
5,55	1300	30	40	16	40
8,52	2000	16	30	7	30
10,65	2500	8	21	6	14
21,30	5000	2	8	3	8
42,60	10000	1	3	1	3

Tabelle 2: Wirkung einmaliger Styrolexpositionen auf Ratten und Meerschweinchen

Meerschweinchen erwiesen sich gegenüber Styroldämpfen empfindlicher als Ratten.

Mc LAUPHLIN und Mitarbeiter (1964) beimpften befruchtete Hühnereier mit Styrol und verdeutlichten seine akut toxische Wirkung. Bei einer Dosis von 18 mg pro Ei wurde keines mehr ausgebrütet; bei 2,3 mg pro Ei konnten noch 95% heranreifen.

3.2.5.1.2. Chronische Wirkung

In chronischen Beatmungsversuchen ließen SPENCER und Mitarbeiter (1942) Kaninchen und Ratten 7 Stunden täglich an 5 Tagen der Woche über 6 Monate Styrol in der Konzentration von 5,55 mg/l (1300 ppm) atmen. Die Tiere zeigten außer Reizung der Konjunktiven und der Schleimhäute des Respirationstraktes keine Beeinträchtigungen; sie wiesen

keinen Gewichtsverlust und keine Veränderungen des peripheren Blutes auf.

Dagegen erwiesen sich Meerschweinchen als empfindlicher gegen die Styrolwirkung. Bei gleicher Konzentration von 5,55mg/l starben 10 von 100 Tieren nach wenigen Expositionen unter Anzeichen von Pneumonie. Weitere postmortale Befunde wurden bei diesen Tieren nicht erhoben.

RYLOVA (1955) erhielt bei Styrolkonzentrationen von 0,25 bis 2 mg/l (55 bis 435 ppm) bei Kaninchen sichtbare zentralnervöse Störungen. Täglich wiederholte dreistündige Styrolexpositionen bei einer Konzentration von 1 mg/l (236ppm) verursachten Koordinationslosigkeit bei jungen Ratten.

Bei den Tierversuchen von WOLF und Mitarbeitern (1956) wurden nach chronischer Exposition gegenüber Styrol Schädigungen des Gesamtorganismus nicht erkennbar.

Ratten, die die Konzentration von 5,55 mg/l (1300 ppm) an 139 Tagen inhalierten, zeigten Reizung der Konjunktiven und der Nasenschleimhaut. Bei Meerschweinchen trat zusätzlich ein Gewichtsverlust auf. Kaninchen und Rhesusaffen vertrugen die gleiche Konzentration 264 Tage lang ohne sichtbare Wirkung.

Bedeutsamerweise erzielte LI-SHEN (1961) mit extrem niedrigen Konzentrationen erhebliche Veränderungen. Bei Ratten, die über einen Zeitraum von 70 Tagen täglich 24 Stunden lang Konzentrationen zwischen 0,05 mg/l und 0,0005 mg/l ausgesetzt waren, konnten Veränderungen in der Chronaxie motorischer Nerven, im Porphyrinstoffwechsel, in der Aktivität der Cholinesterase und im Blutbild beobachtet werden. Konzentrationen von 0,00002 mg/l hemmten die Reflex-

aktivität des Auges bei Lichtreizen; 0,000005 mg/l veränderten die Hirnstromkurven. Lediglich bei der Konzentration von 0,000003 mg/l zeigte sich keine Wirkung.

GUT (1968) bemerkte eine Beeinflussung des Verhaltens der Ratte durch niedrige Styrolkonzentrationen. Die kleinste Konzentration, die bei nur einer Exposition eine spontane Hemmung der motorischen Aktivität auslöste, betrug 1,38 mg/l (32,4 ppm). Bei mehreren Expositionen trat eine Hemmung der motorischen Aktivität ab einer Konzentration von 4,24 mg/l (99,5 ppm) ein. Die hemmende Wirkung war ausgeprägter bei Ratten mit hohem Grundumsatz, vermutlich wegen eines größeren Atemvolumens je Zeiteinheit.

SPENCER (1942) applizierte unverdünntes Styrol auf die Kaninchenhaut ohne einen abschätzbaren Effekt. Nachdem er aber über 4 Wochen lang hinweg 20mal dieselbe Hautstelle mit Styrol bestrich konnte er eine umschriebene Hautreizung mit Bläschenbildung und Haarausfall erzeugen.

Nach QUOOS (1959) läßt sich das Vergiftungsbild durch Styrol bei Versuchstieren in folgende Stadien einteilen:

1. Reizerscheinungen
2. Schwäche und Trägheit
3. Benommenheit
4. Gleichgewichtsstörungen
5. Seitenlage, Tremor, Krämpfe
6. Tod der Versuchstiere erfolgt
entweder direkt durch zentrale
Wirkung oder später durch Ent-
wicklung einer Pneumonie.

Zusammenfassende Darstellung der Styrolwirkung auf Versuchstiere nach akuter und chronischer Inhalation

In den folgenden Tabellen 3 - 7 sind die Ergebnisse aller Arbeiten festgehalten, die die akute und chronische Wirkung von Styrol auf verschiedene Versuchstiere untersuchten.

Unter dem Stichwort "Dosis" ist sowohl die Styrolkonzentration der Luft, als auch die Expositionsdauer zu verstehen.

DOSIS	WIRKUNG	VERFASSEN
2,77 bis 5,55 mg/l 8 Stunden	Reizungen von Augen und Nase	Spencer (1942)
2,77 bis 5,55 mg/l 12 bis 30 Stunden	zusätzliche Kraftlosigkeit, Koordinationsverlust, schwankender Gang	

Tabelle 3 : Styrolwirkung bei Mäusen

DOSIS	WIRKUNG	VERFASSER
0,000003mg/l	keine meßbare Wirkung	Li-Shen (1961)
0,000005mg/l	Veränderungen der Hirnstromkurven	
0,00002mg/l	Beeinträchtigung der Reflexaktivität des Auges für Lichtreize	
0,0005 bis 0,05 mg/l 70 Tage	Veränderungen der Chronaxie motorischer Nerven; Veränderungen im Porphyrinstoffwechsel	
1,0 mg/l 3 Stunden	Koordinationslosigkeit	Rylova (1955)
1,38 mg/l	kurzzeitige Hemmung der motorischen Aktivität	Gut (1968)
4,24 mg/l mehrere Tage	langfristige Hemmung der motorischen Aktivität	
5,55 mg/l 6 Monate 7 Std./Tag	Schleimhautreizungen, kein Gewichtsverlust, keine Blutveränderungen	Spencer (1942)
5,55 mg/l 139 Tage	Reizungen der Augen und Nase	Wolf (1956)
10,65 mg/l 10 Stunden	Tod im Koma	Spencer (1942)
21,3 mg/l 1 Stunde	Tod im Koma, Obduktion ergab Lungengewebsläsionen, Hämorrhagien	

Tabelle 4 : Styrolwirkung bei Ratten

DOSIS	WIRKUNG	VERFASSER
5,55 mg/l 6 Monate 7 Std./Tag	10 Tiere von 100 starben nach wenigen Expositionen an Pneumonie, keine anderen Organveränderungen.	Spencer (1942)
5,55 mg/l 139 Tage	Reizungen von Augen und Nase, zusätzlich Gewichtsverlußt	

Tabelle 5 : Styrolwirkung bei Meerschweinchen

DOSIS	WIRKUNG	VERFASSER
0,25 bis 2,0 mg/l mehrere Tage	zentralnervöse Störungen	Rylova (1955)
5,55 mg/l 264 Tage	keine Wirkung	Wolf (1956)

Tabelle 6 : Styrolwirkung bei Kaninchen

DOSIS	WIRKUNG	VERFASSER
5,55 mg/l 264 Tage	keine Wirkung	Wolf (1956)

Tabelle 7 : Styrolwirkung bei Rhesusaffen

3.2.5.2. Toxische Wirkung auf den Menschen

3.2.5.2.1. Chronische Wirkung

CARPENTER und Mitarbeiter (1944) registrierten bei Personen, die 4 Stunden lang einer Styrolkonzentration von 3,5 mg/l (800 ppm) ausgesetzt waren, eine sofortige Schleimhautreizung der Augen und des Rachens, vermehrte Schleimproduktion der Nasenschleimhäute, metallischen Geschmack, Lustlosigkeit, Benommenheit und Gleichgewichtsstörungen. Nach Beendigung der Inhalation bestand längere Zeit Muskelschwäche, Gleichgewichtsstörung, Trägheit und Depression.

Die Arbeiter eines Betriebes, in dem Polystyrolkunststoffe produziert wurden, litten bei einer Styrolkonzentration der Luft von 0,1 bis 0,2 mg/l (23-46 ppm) unter Irritation des Rachens und der Augenbindehäute sowie unter Magenbeschwerden und Hauterkrankungen (BARSOTTI 1952).

Nach Messungen von WOLF und Mitarbeitern (1956), die die subjektive Empfindung von styrolexponierten Versuchspersonen zur Beurteilung der Geruchsintensität dieses Stoffes heranzogen, ist eine Konzentration von 0,0426 mg/l (10 ppm) geruchlich nicht mehr wahrnehmbar.

Eine Steigerung der Konzentration auf 0,426 mg/l (100 ppm) bewirkte die Empfindung eines strengen, erträglichen Geruchs ohne grobe Beeinträchtigung.

Konzentrationen von 0,852 bis 1,74 mg/l (200-400 ppm) verursachten einen strengen, stechenden Geruch; 2,6 mg/l (600 ppm) führten zu Augen- und Nasenreizung. Eine akute Intoxikation durch Styrol sei beim Menschen nicht zu erwarten, da Styrol schon bei geringen Konzentrationen wegen seines strengen, stechenden Geruchs wahrgenommen wird

und die auftretende Reizwirkung auf die Bindehäute der Augen und die Schleimhäute der Nase und des Rachens so unangenehm sind (WOLF 1956).

Unter dem Einfluß geruchlich aktiver Substanzen steigt die Chronaxie des Nervus opticus an. Diese Veränderung nutzte RYAZANOV (1962) aus, um die Geruchsschwelle für Styrol zu ermitteln. Unterhalb 0,00002 bis 0,000036mg/l blieb die optische Chronaxie unbeeinflusst. Die Beurteilung von Geruchsschwellenwerten sind jedoch mit Vorsicht zu diskutieren, da sich hier individuelle Unterschiede erheblich bemerkbar machen.

RODGERS und HOOPER (1957) geben an, daß Styrolarbeiter oft über Schwindelgefühl, Erbrechen, Appetitsverlust und allgemeine Schwäche klagen. Sie bezeichnen diese Symptomatik als "Styrolkrankheit". Flüssiges Styrol übe eine heftige Reizwirkung auf die Haut aus, da es das Hautfett entferne und dadurch Rissigwerden und Entzündung der exponierten Hautstellen verursache.

Über Bindehautentzündungen der Augen und Schleimhautreizungen der Nase bei Styrolkonzentrationen von 0,85 bis 1,71 mg/l (200-800 ppm) berichtet GERARDE (1960).

RÜTH und Mitarbeiter (1963) haben Arbeiter, die verschiedenen toxischen Einflüssen (Po, Mn, CS₂, Styrol, Methylchlorid, Trichloräthylen) ausgesetzt waren, klinisch und elektroencephalographisch untersucht. Dabei stellten sie den höchsten Prozentsatz von Veränderungen in der Styrol-Gruppe fest.

Die 14 Styrolarbeiter waren ausschließlich Frauen. Sie zeigten unter anderem ein unregelmäßiges, dysrhythmisches Hirnstrombild, steile Wellen, rasche Aktivität und Theta-Wellen (Tabelle 8). Über die Intensität der Exposition wurden keine Angaben gemacht.

EEG - BEFUND	ANZAHL	in %
normal	6	37 %
abnormal	9	63 %
<u>davon</u> : leicht	4	28 %
mittelschwer	4	28 %
schwer	1	7 %

Tabelle 8: EEG-Befund bei 14 styrolverarbeitenden Frauen

KLIMKOVA-DEUTSCHOVA (1961) untersuchte 35 Styrolarbeiter, die in ihrem Betrieb einer Konzentration von 0,183 mg/l bis 0,556 mg/l (43,2 - 131 ppm) ausgesetzt waren, auf subjektive und objektive Symptome.

Von den subjektiven Beschwerden unter Styroleinfluß waren am häufigsten Kopfschmerzen und Müdigkeit. Manche Arbeiter klagten über erhöhtes Schlafbedürfnis und Schläfrigkeit während des Tages. Erhebliche Gewichtsschwankungen wurden registriert. Die objektiven Prüfungsmethoden bestanden aus EEGs und Reflexuntersuchungen.

Subjektive und objektive Symptomatologie der untersuchten Personen sind in den beiden folgenden Tabellen 9 und 10 wiedergegeben.

SUBJEKTIVE SYMPTOME	Zahl der Personen	Prozent- satz
Ermüdungserscheinungen	18	51,4
Kopfschmerzen	14	40,0
Hypersomnie	12	34,2
Schlaflosigkeit	3	8,5
Gewichtsabnahme	7	20,5
Gewichtszunahme	3	8,5
Hauterscheinungen	8	22,8

Tabelle 9 : Subjektive Symptomatik bei Styrolexposition (43,2 ppm - 131 ppm) von 35 Styrolarbeitern (nach Klimkova-Deutschova 1961)

OBJEKTIVE SYMPTOME	Zahl der Personen	Prozent- satz
Hirnnervenstörungen	32	91,4
Labyrinthabweichungen	29	82,8
Vegetative Symptome	32	91,4
Periphere Symptome	30	85,7
Extrapyramidale Symptome	26	74,2
Pyramidenzeichen	12	34,3

Tabelle 10 : Objektive Symptomatik bei Styrolexposition (43,2 ppm - 131 ppm) von 35 Styrolarbeitern (nach Klimkova-Deutschova 1961)

KLIMKOVA-DEUTSCHOVA (1961) diskutiert zwei Möglichkeiten der Styrolwirkung auf das Nervensystem:

1. die direkte Einwirkung in der Peripherie beim Arbeiten mit ungeschützten Händen,
2. die zentrale Einwirkung auf das retikuläre System des Hirnstammes beim Einatmen der Dämpfe.

Die Einwirkung verschiedener Konzentrationen auf den menschlichen Organismus wurde von STEWARD (1968) geprüft. So ergab die Exposition von 9 Versuchspersonen für 1-2 Stunden bei Konzentrationen von 52 bis 117 ppm keine subjektiven Symptome oder objektiven Anzeichen einer Beeinträchtigung.

Über Reizung der Nasenschleimhäute klagte eine Person nach Exposition über 20 Minuten mit 260 ppm Styrol. Bei 376 ppm klagten einige Personen über Augen-, Nasen- und Hautreizung, andere über Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Trunkenheitsgefühl. Nach Expositionsende klangen die Symptome rasch ab und waren vollständig reversibel.

BARDODEJ (1970) beobachtete ein vermehrtes Auftreten von Dermatosen bei Arbeitern in der Polyesterverarbeitung, wo Styrol benutzt wurde. Dabei war die Häufigkeit dieser Krankheiten abhängig von der Dauer ihres Arbeitsverhältnisses in diesen Betrieben (Abbildung 1).

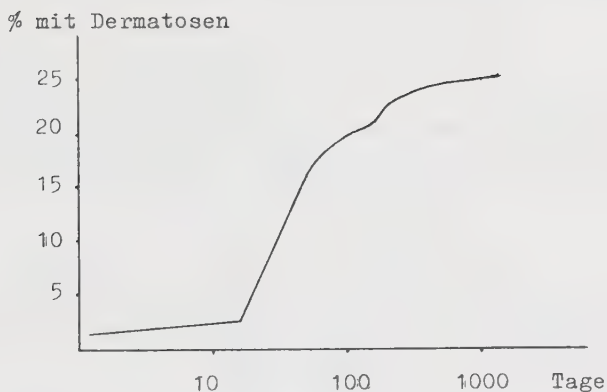


Abbildung 1 : Dermatosenhäufigkeit (in %) bei Arbeitern polyesterverarbeitender Betriebe in Abhängigkeit von der Dauer ihres Arbeitsverhältnisses

Einen tödlichen Fall von chronischer Styrolvergiftung beschreibt BAADER (1960). Ein Chemielaborant, der jahrelang mit Styrol ohne ordnungsgemäße Lüftung arbeitete, erkrankte an Zahnfleisch- und Zungenbluten, sowie später auch an Hautblutungen.

Nach 1 1/2 Jahren starb der Patient an Hirnblutungen. Bei der Sektion fanden sich Blutaustritte an zahlreichen Organen, besonders an der Lunge, mit hämorrhagischer Infarzierung, aber ohne entzündliche Veränderungen. Außerdem fand sich in der Darmwand ein lymphoblastisches Sarkom.

In diesem Falle handelt es sich wahrscheinlich um eine die Norm weit überschreitende Dosis Styrol.

Zusammenfassende Darstellung der Styrolwirkung auf den Menschen nach Inhalation

In Tabelle 11 sind die Ergebnisse aller Arbeiten festgehalten, die die Styrolwirkung auf den Menschen untersuchten. Unter dem Stichwort "Dosis" ist sowohl die Styrolkonzentration der Luft, als auch die Expositionsdauer zu verstehen.

DOSIS	WIRKUNG	VERFASSER
0,00002 bis 0,00036mg/l	Veränderung der Chronaxie des Nervus opticus	Ryazanov (1962)
0,0426 mg/l	keine geruchliche Wahrnehmung	Wolf (1956)
0,1 bis 0,2 mg/l	Irritation des Rachens, der Augenbindehäute, Magenbeschwerden, Hauterkrankungen	Barsotti (1952)
0,183 bis 0,556 mg/l	Kopfschmerzen, Müdigkeit, EEG -Veränderungen	Klimkova-Deut - schova (1961)
0,222 bis 0,498 mg/l	keine subjektiven Beschwerden	Steward (1968)
0,250 mg/l	wahrnehmbarer Geruch, ohne Reizung	Wolf (1956)
0,426 mg/l	strenger Geruch ohne zu große Beeinträchtigung	
0,852 bis 1,74 mg/l	stechender Geruch	

Fortsetzung der Tabelle 11 auf der nächsten Seite

DOSIS	WIRKUNG	VERFASSER
0,85 bis 1,71 mg/l	Augenbindehautentzündungen, Schleimhautreizungen der Nase	Gerarde (1960)
0,920 mg/l 1,602 mg/l	Nasenreizung Augen-, Nasen- und Hautreizung; Kopfschmerzen, Übelkeit, Trunkenheitsgefühl	Steward (1968)
2,6 mg/l	stechender Geruch, Augen- und Nasenreizung	Wolf (1956)
3,5 mg/l 4 Stunden	Bindehautreizung der Augen, Schleimhautreizung des Rachens, metallischer Geschmack, Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen; nach der Inhalation Muskelschwäche, Schwanken, Trägheit	Carpenter (1944)
860 bis 3010 mg/l	"Styrol - Krankheit", Schwindelgefühl, Erbrechen, Appetitsverlust allgemeine Schwäche	Rodgers und Hooper (1957)

Tabelle 11 : Styrolwirkung auf den Menschen

3.2.5.3. Zusammenfassung der toxischen Eigenschaften auf den Organismus

Bei Exposition gegenüber Styroldämpfen kommt es je nach Dauer und Konzentrationsgrad zu:

- Reizungen der Augen mit erhöhtem Tränenfluß, der Nase und des Rachens mit erhöhter oraler und nasaler Sekretion (nach Expositionsende rasch abklingend).
- Vorübergehenden Störungen des Verdauungssystems in Form von Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen.
- Bei stärkeren Konzentrationen zu verschiedenen nervösen Erscheinungen, wie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Gleichgewichtsstörungen und Neigungen zu Depressionen.
- Im Tierexperiment neuen Reizerscheinungen der Augen und des Respirationstraktes sowie der Depression des ZNS auch zu Koma und Pneumonie mit manchmal letalem Ausgang.
- Bei Hautkontakt mit flüssigem Styrol zu Dermatosen.

Die angeführten Gesundheitsstörungen werden als schwerwiegend angesehen.

3.2.6. Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK)

Aufgrund der experimentellen Ergebnisse an Versuchstieren und Menschen, sowie Erfahrungen mit Styrolarbeitern in styrolverarbeitenden Betrieben hat sich im Verlauf der letzten Jahre eine stete Abwärtsentwicklung der höchstzulässigen Arbeitsplatzkonzentration für Styrol gezeigt.

Die folgende Aufstellung zeigt jedoch noch deutlich die enormen Differenzen der MAK-Styrolwerte verschiedener Länder (FODOR 1972):

Bundesrepublik Deutschland	426 mg/m ³	- 100 ppm
Großbritannien	426 mg/m ³	- 100 ppm
Jugoslawien	426 mg/m ³	- 100 ppm
Vereinigte Staaten von Amerika	210 mg/m ³	- 50 ppm
Deutsche demokratische Republik	200 mg/m ³	- 49 ppm
Polen	50 mg/m ³	- 12 ppm
Ungarn	50 mg/m ³	- 12 ppm
Sowjetunion	5 mg/m ³	- 1,2 ppm

3.3. Stoffwechsel und Ausscheidung von Mandelsäure und Mandelsäurederivaten

3.3.1. Ausscheidung von Mandelsäure

DUVERGEY(1938) verabreichte einigen Personen 5g Natriummandelat. Innerhalb 24 h konnte er 80% der verabreichten Mandelsäure im Urin nachweisen. Das Exkretionsmaximum gibt er bei 2 Stunden nach Absorption an. Leider macht er keine Angaben über die von ihm benutzte Nachweismethode.

NEISH (1956) applizierte einer 32 jährigen Versuchsperson in zwei Experimenten 1g und 3g Natriummandelat oral. Als Hauptausscheidungsprodukt wies er Mandelsäure nach, deren Exkretionsmaximum er bei 1 Stunde nach Absorption angibt. Er benutzte dabei das von BISTER und WOLFF (1953) angegebene Verfahren (siehe 3.4.1.).

Phenylglyoxylsäure entdeckte er polarographisch im Urin 30 Minuten nach oraler Verabreichung von Natriummandelat. Der Phenylglyoxylsäuregehalt im Harn betrug nach 5 Stunden 9%, nach 11 Stunden 13% und nach 24 Stunden wieder 9% der Metaboliten von oral verabreichten Mandelat.

Wahrscheinlich besitzt die Darmwand des Menschen eine spezifische Oxidase, die Mandelsäure in die Ketosäure oxidativ umwandeln kann (NEISH 1956).

Nach SENECA (1964) scheidet die menschliche Niere oral verabreichte Mandelsäure innerhalb von 24 Stunden vollständig aus. Dieser Wert weicht nicht wesentlich von den bei Meerschweinchen und Kaninchen gefundenen Werten ab.

RUVINSKAJA (1965) verabreichte Mandelsäure oral in einer Konzentration von 20 mg/kg Körpergewicht. Dabei wurden beim Meerschweinchen 84-90% in 24 Stunden unverändert als Mandelsäure ausgeschieden. Beim Kaninchen wurden nach intravenöser Injektion von 4 mg/kg Körpergewicht in 24 Stunden 76 - 85% Mandelsäure unverändert im Harn wiedergefunden. Die Mandelsäurebestimmung im Urin erfolgte nach dem von BISTER und WOLFF (1953) angegebenen Verfahren (siehe 3.4.1.).

Nach demselben Verfahren bestimmte KLINGMÜLLER (1956) Mandelsäure im Harn. Er verglich dabei oral gegebenes mit intravenös verabreichtem Mandelat (NH_4^+ bzw. Na^+) bezüglich Exkretionsmaximum und biochemischem Unterschied der Antipoden.

Im ersten Versuch gab er einer Person oral 30g Natriummandelat. Davon fanden sich nach 24 Stunden 67,2% Mandelsäure im Urin. In einem zweiten Experiment injizierte er derselben Person 10 ml Ammoniummandelat (= 3g Mandelsäure) intravenös (Abbildung 2,3).

Nach 24 Stunden wies er 74,2% der verabreichten Mandelsäure im Harn nach. Das Exkretionsmaximum lag hier bei einer Stunde nach Injektion - wahrscheinlich schon so früh, weil die Resorption im Darm wegfiel - während es nach oraler Verabreichung bei 2-4 Stunden zu finden war.

Die beiden folgenden Abbildungen (2, 3) stellen die von KLINGMÜLLER durchgeführten Experimente graphisch dar.

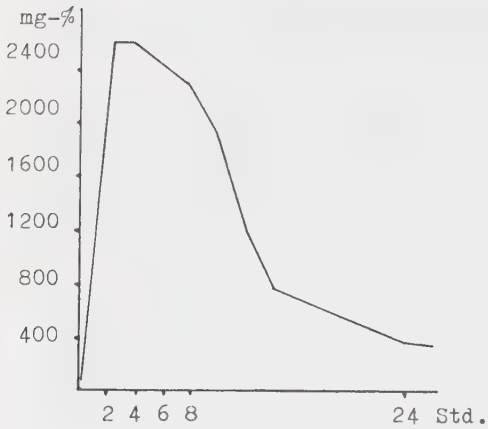


Abbildung 2 : Ausscheidung der Mandelsäure nach peroraler Gabe von 30 g Natriummandelat
Ausscheidung in mg-%

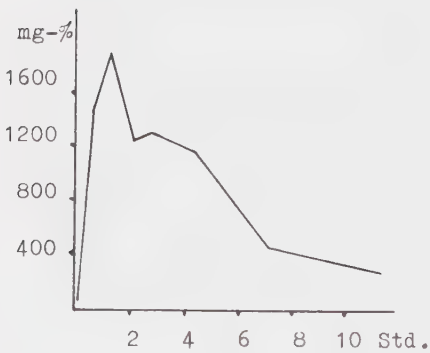


Abbildung 3 : Mandelsäureausscheidung im Urin nach intravenöser Gabe von 10 ml Ammoniummandelat
Ausscheidung in mg-%

Bemerkenswerterweise stimmen die Ergebnisse dieser Wissenschaftler über die Ausscheidung der Mandelsäure oder eines ihrer Salze ohne große Abweichungen überein.

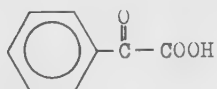
Doch NEISH (1956) weist neben den von allen angegebenen Hauptmetaboliten Mandelsäure noch Phenylglyoxylsäure in erheblichen Mengen nach.

Die folgende Tabelle 12 soll die einzelnen Ergebnisse der Autoren noch einmal zusammenfassen :

APPLIKATION DER MANDELSÄURE	AUSSCHIEDUNG IM URIN		VERFASSER
	MANDELSÄURE	PHENYLGLY- OXYLSÄURE	
Mensch - oral	80 %	-	Duvergey (1938)
Mensch - oral	70 - 80 %	9 - 13 %	Neish (1956)
Meerschw. - oral	84 - 90 %	-	Ruvinskaja (1965)
Kaninchen - oral	76 - 85 %	-	Ruvinskaja (1965)
Mensch - oral	67,2 %	-	Klingmüller(1956)
Mensch - i.v.	74,2 %	-	Klingmüller(1956)
Mensch - oral	100,0 %	-	Seneca (1964)

Tabelle 12 : Ausscheidung von Mandelsäure bzw. Mandelsäuremetaboliten im Urin

Formel von Phenylglyoxylsäure :



Phenylglyoxylsäure

3.3.2. Mandelsäure als Metabolit von Arzneimitteln

SCHALLER und Mitarbeiter (1976) verabreichten einigen Versuchspersonen 200 und 400 mg Mandelsäurebenzylester. 48 Std. lang wurde der Urin in einzelnen Portionen gesammelt. Danach wurde die Konzentration der Metaboliten nach der von ihm angegebenen Methode bestimmt (siehe 3.4.6.). Nach Absorption des Benzylmandelats wurden Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure als Metaboliten in den Urin ausgeschieden.

Die nachfolgende Darstellung soll den Abbauweg des Benzylmandelats aufzeigen:

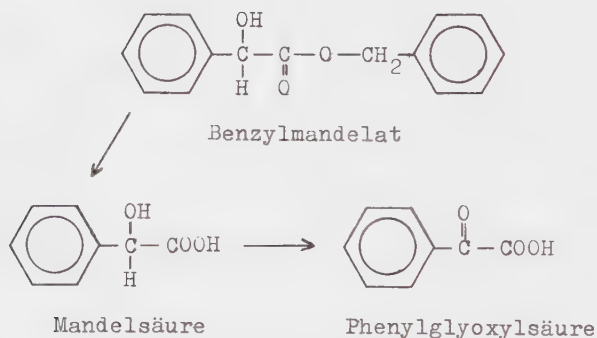


Abbildung 4: Abbau des Benzylmandelats zu Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure

Alle Personen wiesen dieselben Ausscheidungsverhältnisse der Metaboliten auf, obwohl die ausgeschiedenen Mengen stark von einander abwichen. 20-70% des gegebenen Benzylmandelats wurde im Urin ausgeschieden.

In geringen Spuren konnte noch während der ersten 6 Stunden nach Applikation Mandelsäurebenzylester nachgewiesen werden. Mandelsäure wurde wesentlich schneller als Phenylglyoxylsäure ausgeschieden, so daß die Konzentration der Mandelsäure während der folgenden 6-10 Stunden erheblich höher als die der Phenylglyoxylsäure lag.

Die folgende Abbildung 5 nach GELDMACHER v. MALLINKRODT (1976) zeigt die Mandelsäure - und Phenylglyoxylsäureausscheidung nach Absorption von 400 mg Benzylmandelat bei einer Versuchsperson.

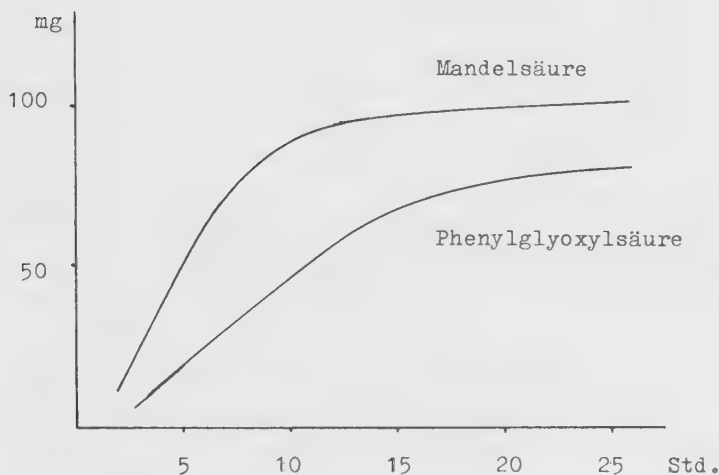


Abbildung 5: Mandelsäure- und Phenylglyoxylsäureausscheidung nach oraler Aufnahme von 400 mg Benzylmandelat

3.3.3. Ausscheidung von Mandelsäure und Derivaten
infolge Styrolexposition

3.3.3.1. Bei Tieren

SPENCER und Mitarbeiter (1942) geben an, daß 50-90% einer oral applizierten Dosis Styrol bei Kaninchen zu Benzoesäure oxidiert werden. Ein gewisser Anteil davon wurde als Hippursäure ausgeschieden. Die Dosis in seinen Versuchen betrug 0,27 - 0,57 - 0,81 g Styrol pro kg Körpergewicht.

40% des oral aufgenommenen Styrol konnte SMITH (1954) bei Kaninchen im Harn als Hippursäure nachweisen.

Nach oraler Applikation von 0,5 g/kg Körpergewicht Styrol fanden el MASRI und Mitarbeiter (1957) bei Kaninchen über 2% unverändert in der Expirationsluft, im Urin bis zu 3% als Mandelsäure, 6% als Phenylglykol und als Hauptmetabolit 30-40% Hippursäure.

In den Versuchen von DANISHEFSKY und WILLHITE (1954) wurde Ratten 0,1 mg Styrol/100g Körpergewicht intravenös injiziert. Es wurde sehr rasch metabolisiert, wobei 85% der injizierten Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden wurden. Über 70% konnten im Urin als Mandelsäure, 3% im Stuhl, 12% als CD_2 und 3% unverändert als Styrol in der Expirationsluft nachgewiesen werden.

Aus den Experimenten mit Meerschweinchen von RUVINSKAYA (1965) geht hervor, daß etwa 20% der subcutan injizierten Styroldosis als Mandelsäure innerhalb von 24 Stunden in den Harn ausgeschieden wurden.

Für die Ausscheidungsdauer des Styrols fand sie eine deutliche Korrelation zu der verabreichten Dosis (siehe Tabelle 13):

Styroidosis (mg/kg)	Dauer der Mandelsäure- ausscheidung (Tage)	Gesamtmenge Mandelsäure im Urin in mg	Verhältnis Mandelsäureex- kretion zur Sty- roidosis in %
50	1	4,2	21,0
50	1	4,1	20,5
50	1	3,8	19,1
100	2	7,8	19,6
100	2	8,3	20,7
100	2	8,1	20,2
500	3	37,6	21,4
500	3	37,7	21,5
500	3	35,0	20,0

Tabelle 13: Mandelsäureausscheidung im Urin von Meerschweinchen nach einer einzigen subcutanen Injektion von Styrol

In weiteren Versuchen atmeten Meerschweinchen und Kaninchen Konzentrationen von 0,005 mg/l, 0,05 mg/l, 1 mg/l und 5 mg/l an drei aufeinander folgenden Tagen ein (RUVINSKAYA 1965).

Bei der niedrigsten Konzentration erschien keine Mandelsäure im Urin; bei den übrigen Versuchen war die Ausscheidung der verabreichten Menge proportional.

Der quantitative Mandelsäurenachweis im Harn wurde als Styrolindikator diskutiert. Als analytische Nachweismethode benutzte RUVINSKAYA das von BISTER und WOLF (1953) angegebene Verfahren (3.4.1.).

Tabelle 14 gibt die Ergebnisse der Experimente von RUVINSKAYA (1965) bei verschiedenen Styrolkonzentrationen der Luft wieder.

Styrolkonzentration der Luft in mg/l	Mandelsäuremenge(mg) im Urin (Mittelwert)	
	Kaninchen	Meerschweinchen
0,005	0	0
0,050	0,91	1,04
1,000	11,20	12,00
3,000	26,80	30,10
5,000	40,20	45,50

Tabelle 14: Mandelsäureausscheidung im Urin von Meerschweinchen und Kaninchen nach dreitätiger Styrolexposition

IKEDA und Mitarbeiter (1974) injizierten in einer ersten Versuchsreihe Ratten Styrol in einer Dosis von bis zu 1000 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal, um die quantitative Beziehung zwischen Styroldosis und Metaboliten im Harn zu untersuchen.

Im Harn wurde Mandelsäure, Phenylglyoxylsäure und Hippursäure nachgewiesen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 wiedergegeben.

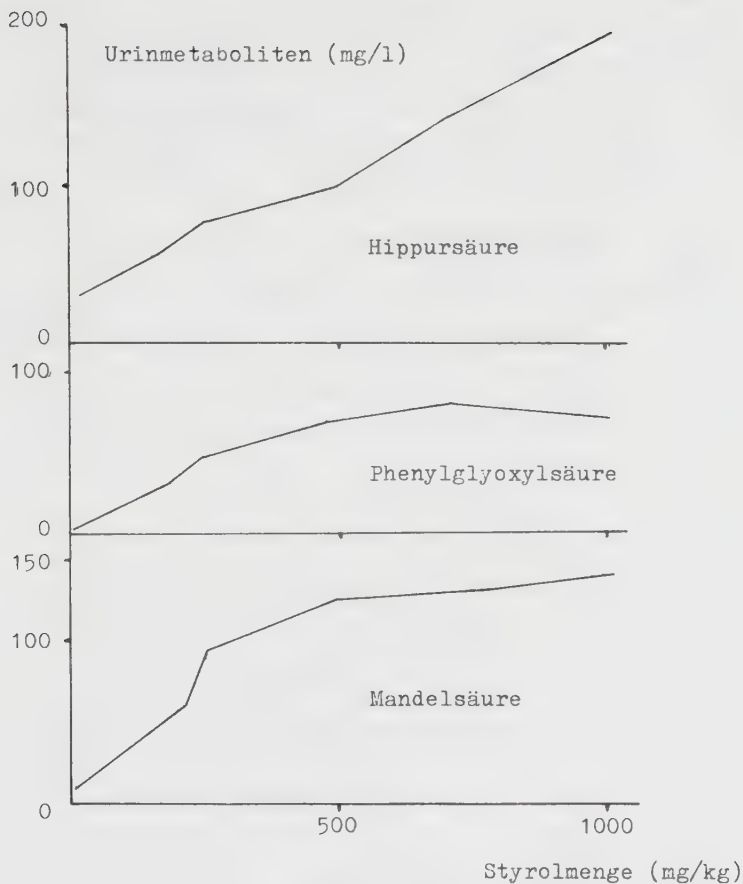


Abbildung 6: Styrolmetaboliten im Urin von Ratten nach intraperitonealer Injektion von Styrol (bis 1000 mg/kg Körpergewicht)

Bemerkenswerterweise steigt die Hippursäureausscheidung bei niedrigen Styrolwerten (kleiner 100 mg/kg) kaum an. Aber über dieser Dosis zeigt sich deutlich ein proportionales Ansteigen zur Styroldosis.

Im Gegensatz dazu stehen die Werte der Mandelsäure- u. Glyoxylsäurekonzentration im Harn; sie steigen proportional zur Styroldosis von 200-250 mg/kg an, um dann Plateaubildung zu zeigen.

Eine zweite Versuchsreihe, in der IKEDA (1974) Ratten Styroldämpfen bis zu 200 ppm für 8 Stunden aussetzte und danach 24 Stunden lang Urinproben sammelte, bestätigte die Beobachtungen von Ergebnissen der ersten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7 wiedergegeben:

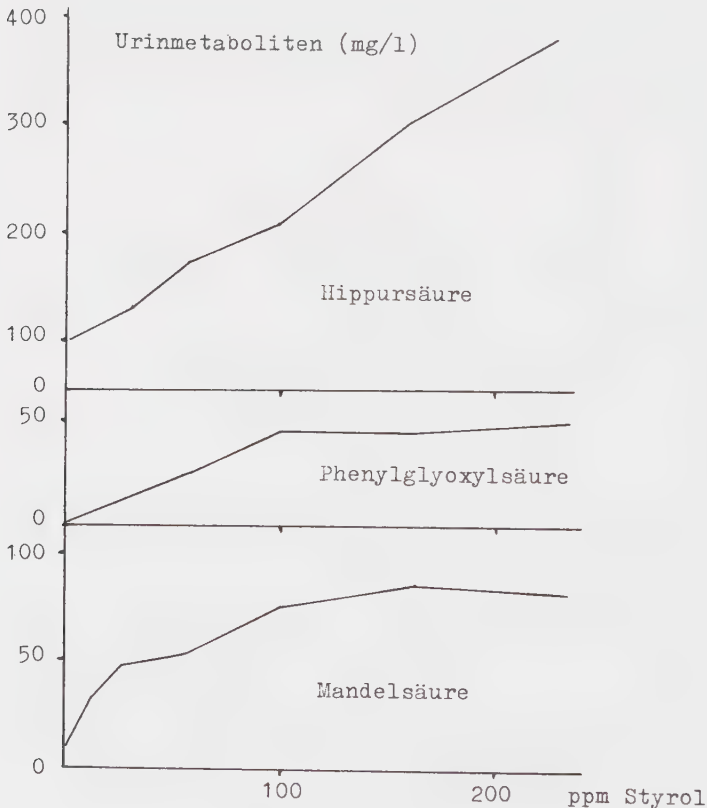


Abbildung 7: Urinmetaboliten von Ratten nach Styrol-expositionen (bis 220 ppm)

Die Hippursäureausscheidung war im ganzen der Styrolexposition proportional, während Mandelsäure und Phenylglyoxalsäure bei höheren Styrolkonzentrationen (größer 100 ppm) Plateaus erreichten.

Die Bestimmung der Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure erfolgte nach der von IKEDA (1970) angegebenen Methode (3.4.3.).

Tabellarische Zusammenfassung über den Styrolmetabolismus bei Tieren

In Tabelle 15 sind die Ergebnisse aller Autoren festgehalten, die den Styrolmetabolismus an Tieren untersucht haben.

STYROL- AUFNAHME	METABOLISMUS UND AUSSCHIEDUNG	VERFASSER
Kaninchen -oral-	50-90% Benzoessäure + Hippursäure	Spencer (1942)
Kaninchen -oral-	40% Hippursäure	Smith (1954)
Kaninchen	2% unverändert exspiriert 3% Mandelsäure 6% Phenylgly- oxylsäure 30-40% Hippursäure	el Masri (1957)
Ratten -intravenös-	70% im Harn 3% im Stuhl 12% als CO ₂ 3% unverändert exspiriert	Danishefsky (1965)
Meerschwein- chen -subcutan- -Inhalation-	20-30% Mandelsäure in 24 Std.	Ruvinskaja (1965)
Ratten -intravenös- -Inhalation-	Mandelsäure Phenylgly- oxylsäure Hippursäure	Ikeda (1974)

Tabelle 15 : Metabolisierung von Styrol und Aus-
scheidung im tierischen Organismus

3.3.3.2. beim Menschen

WILLIAMS (1953) diskutiert eine oxidative Mandelsäurebildung des Styrols über Phenylglykol.

STEWART und Mitarbeiter (1968) konnten bei Versuchspersonen, die 52 - 112 ppm Styrol über 1 bis 2 Stunden eingeatmet hatten keine signifikant erhöhte Ausscheidung der Hippursäure im Harn feststellen; denn Hippursäure wird als normaler Metabolit beim Menschen immer im Urin gefunden und geringe Abweichungen sind normal. Hingegen fand eine schnelle exponentiell verlaufende Styrolelimination durch die Lungen statt. Die expirierte Styrolmenge betrug bei 7 Personen 4 Stunden nach Expositionsende 1,2% des eingeatmeten Styrols. Die Masse des Styrol in der ausgeatmeten Luft kann als ein Maß für die Größe der Exposition gebraucht werden.

BARDODEJ (1970) stellte in achtstündigen Inhalationsversuchen bei einer Styrolexposition von 22 ppm an Versuchspersonen fest, daß 61% des eingeatmeten Styrols in den Atemwegen zurückgehalten werden. Nach Beendigung des Versuchs findet man sowohl in der ausgeatmeten Luft, wie auch im Harn Spuren von Styrol.

So findet man in der Expirationsluft etwas weniger als 2% des inhalierten Styrols. Dabei wird 85% des Styrols in Mandelsäure, 10% in Phenylglyoxylsäure umgesetzt und durch die Nieren ausgeschieden. Andere Metaboliten wurden nicht nachgewiesen. Der Hauptabbauweg des Styrols verläuft nach BARDODEJ wie folgt:

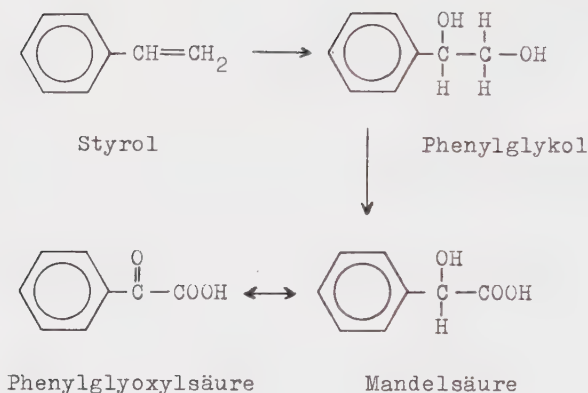


Abbildung 8 : Styrolmetabolismus nach BARDODEJ (1970)

Nach Einatmen von Styroldämpfen gibt BARDODEJ für die Halbwertszeit der Mandelsäure 7 Stunden an. IKEDA (1974) erhält 7,8 Stunden. Das Eliminationsmaximum der Mandelsäure wurde in den Inhalationsexperimenten am Expositionsende beobachtet.

Die Biotransformation des Styrols unterscheidet sich beim Menschen quantitativ von der bei Kaninchen, wo Hippursäure und nicht Mandelsäure der Hauptmetabolit ist.

Hippursäure wird wahrscheinlich durch oxydative Decarboxylierung aus Phenylglyoxylsäure gebildet (BARDODEJ 1970). Das Bestimmen von Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure im Urin wird von BARDODEJ (1970) als Expositionsindex für Styrol empfohlen.

Dabei sollen 1500 mg/l Mandelsäure im Harn, der in den letzten 2 Stunden einer Arbeitszeit gesammelt worden ist, einer Styrolexposition von 50 ppm entsprechen. BARDODEJ betrachtet diesen Wert als biologischen Schwellwert, der aus toxikologischen Erwägungen nicht überschritten werden sollte. Bei einigen Styrolarbeitern fand er noch eine Mandelsäurekonzentration von 7000 mg/l im Urin.

Die Arbeiten von PHILIPPE (1974), SLOB (1973) und ENGSTRÖM (1974), die sich im besonderen mit Nachweismethoden der Styrolmetaboliten - hauptsächlich der Mandelsäure - befassen, unterstreichen alle die von BARDODEJ (1970) gemachten Beobachtungen und diskutierten Ergebnisse.

Nur IKEDA (1974) zweifelt diese Ergebnisse an. Seine Untersuchungen an Ratten weisen deutlich Hippursäure nach. Auch in seinen Beobachtungen an styrolexponierten Arbeitern (0-30 ppm) konnte IKEDA (1970) eine deutliche Hippursäuremehrausscheidung von beinahe 100 mg/l, sowie beachtliche Mandelsäure- und Phenylglyoxylsäuremehrausscheidungen in Relation zur inhalierten Styrolmenge nachweisen. In der folgenden Tabelle 16 sind die Ergebnisse über die Metabolitenmittelwerte im Urin von styrolexponierten Arbeitern wiedergegeben (IKEDA 1970):

Styrolkonzentrationen in ppm bei 8stündiger Exposition	URINMETABOLITEN (mg/l)		
	Hippursäure	Phenylglyoxylsäure	Mandelsäure
10-30	438	381	875
7-20	556	287	473
1-20	494	201	310
1	309	98	137
0	350	19	92

Tabelle 16 : Urinmetaboliten von styrolexponierten Arbeitern (nach Ikeda 1970)

In wesentlich exakteren Versuchen mit styrolexponierten Arbeitern konnte er bei einer Styrolkonzentration von 50-200 ppm nach Expositionsende einen unverzüglichen Anstieg von Mandelsäure mit Phenylglyoxylsäure feststellen. Der Hippursäurewert - normal kleiner als 1 mg/ml Urin - erreichte nach 20 Stunden einen Spitzenwert von fast 3 mg/ml Urin für 1 bis 2 Tage.

Bei niedrigen Styrolkonzentrationen von 4-60 ppm beobachtete IKEDA (1974) kein Ansteigen des Hippursäurewertes im Urin. Er schließt daraus, daß bei geringen Styrolexpositionen die Bestimmung der Hippursäure nicht spezifisch genug sei.

Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure hingegen seien bis zu einem gewissen Bereich der Styrolkonzentrationen in der Luft proportional, erreichen jedoch dann ein Plateau, d.h. einen nicht mehr zu überschreitenden Sättigungsgrad. Im Gegensatz hierzu sei die Hippursäure bei hohen Expositionsgraden der Raumluft über 150 ppm der exaktere Indikator. Bei niedrigen Styrolkonzentrationen unter 150 ppm hält IKEDA Phenylglyoxylsäure gegenüber Mandelsäure als den besseren Indikator, wegen der geringeren Urinkonzentration.

SCHALLER und Mitarbeiter (1976) untersuchten die Exkretionsgeschwindigkeit von Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure nach Styrolinhalation. Zu diesem Zweck setzten sie fünf Versuchspersonen einer Styrolkonzentration von 100 ppm 6 Stunden lang aus. Der Urin wurde alle 24 Stunden vor, während und bis zwei Tage nach der Exposition gesammelt. Abbildung 9 (siehe Seite) veranschaulicht Menge und Geschwindigkeit der renalen Ausscheidung dieser beiden Metaboliten getrennt und summiert. Man ersieht daraus, daß schon nach 24 Stunden der größte Teil der Substanzen durch den Urin eliminiert wurde. Es muß dabei bemerkt werden, daß die Exkretionsrate individuell unterschiedlich ist. So lag sie bei diesem Experiment für Mandelsäure

zwischen 277 und 1036 mg/Tag und für Phenylglyoxylsäure zwischen 128 und 787 mg/Tag bei sonst gleichen Bedingungen. Hinzugefügt werden muß, daß die Ausscheidungsrate beider Substanzen wechselt. So findet man zu Beginn des Versuchs eine höhere Mandelsäureausscheidung, während einen Tag später die Relation genau umgekehrt ist.

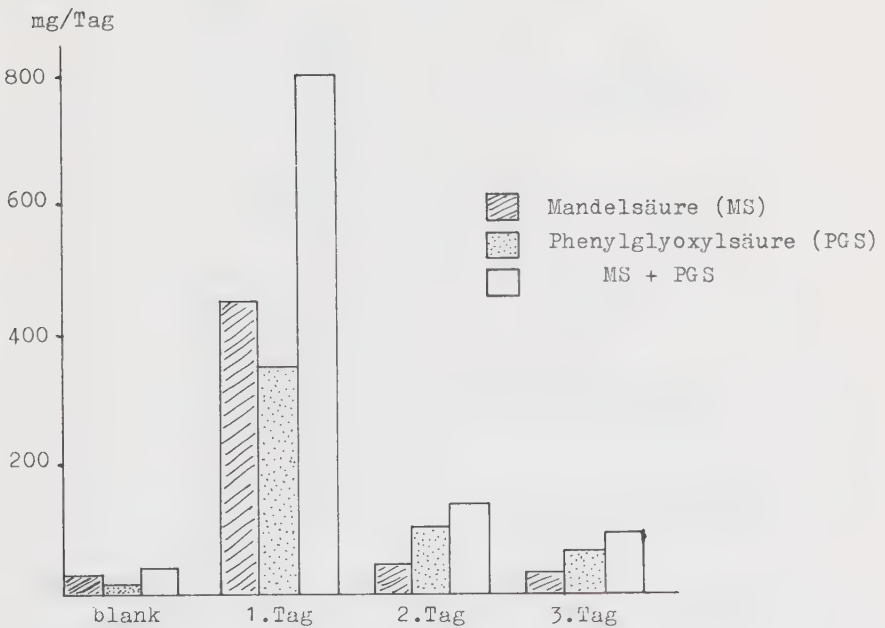


Abb. 9: Tägliche Exkretionsrate von Styrolmetaboliten beim Menschen (nach SCHALLER 1976)

SCHALLER (1976) ergänzt das von BARDODEJ erarbeitete Schema für den Styrolmetabolismus wie folgt (Abbildung 10) :

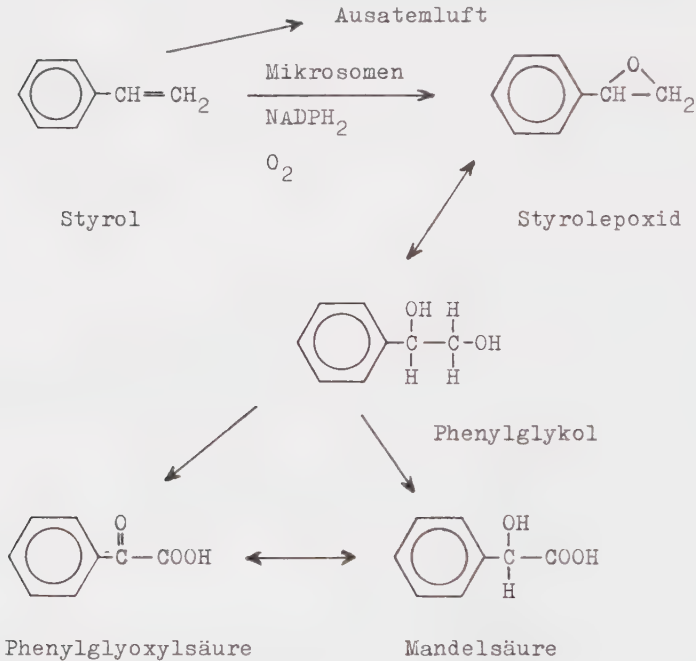


Abbildung 10 : Styrolmetabolismus nach SCHALLER (1976)

Durch Einwirkung mikrosomaler NADPH erfolgt eine Oxydation des Styrols zu Styrolepoxid mit anschließender Hydrolysierung zu Styrolglykol und Umwandlung in Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure, welche im Urin ausgeschieden werden. Daneben entsteht noch Hippursäure.

3.4. Analytische Nachweismethoden für Mandelsäure im Urin

3.4.1. Jodometrische Titration sowie polarographische Bestimmung nach BISTER und WOLFF (1952, 1953)

Die jodometrische Bestimmung gliedert sich in folgende Stufen:

1. Abtrennung der Mandelsäure von störenden Urinbestandteilen.
 - a) Ansäuerung des Urins und Abzentrifugieren der unlöslichen Bestandteile.
 - b) Extraktion des angesäuerten Urins mit Chloroform.
 - c) Überführen des Extraktes in wässrig alkalische Lösung.
2. Oxidation und Decarboxylierung der Mandelsäure durch 4-wertige Manganverbindungen und Destillation des erhaltenen Benzaldehyds mit Wasserdampf.
3. Jodometrische Titration des in Bisulfit aufgegangenen Benzaldehyds.

Die Fehlergrenzen dieser Methode liegen unter 10%. Diese Abweichung kommt beim Überführen der Mandelsäure aus rein wässriger Lösung zunächst in Chloroform und dann wieder zurück in alkalisch wässrige Lösung zustande, denn die Umwandlung von Mandelsäure in Benzaldehyd erfolgt quantitativ.

Bei der direkten polarographischen Bestimmung der Mandelsäure wird die jodometrische Titration weggelassen. Ebenso fällt die zeitraubende Extraktion und das erforderliche Rückführen der Mandelsäure in wässrig-alkalische Lösung weg.

3.4. Analytische Nachweismethoden für Mandelsäure im Urin

3.4.1. Jodometrische Titration sowie polarographische Bestimmung nach BISTER und WOLFF (1952, 1953)

Die jodometrische Bestimmung gliedert sich in folgende Stufen:

1. Abtrennung der Mandelsäure von störenden Urinbestandteilen.
 - a) Ansäuerung des Urins und Abzentrifugieren der unlöslichen Bestandteile.
 - b) Extraktion des angesäuerten Urins mit Chloroform.
 - c) Überführen des Extraktes in wässrig alkalische Lösung.
2. Oxidation und Decarboxylierung der Mandelsäure durch 4-wertige Manganverbindungen und Destillation des erhaltenen Benzaldehyds mit Wasserdampf.
3. Jodometrische Titration des in Bisulfit aufgefangenen Benzaldehyds.

Die mit diesem Schritt verbundenen Mandelsäureverluste liegen nun deutlich unter 10%.

3.4.2. Mandelsäurenachweis mit Benzylthiuronium nach el MASRI (1958)

Die Isolierung der Mandelsäure aus dem Urin erfolgte durch

- 1) Ansäuerung mit 10n HCl.
- 2) Kontinuierliche Extraktion mit Chloroform.
- 3) Vermischung und Filterung des erhaltenen Extraktes mit 20 ml kaltem Wasser.
- 4) Neutralisation des Filtrates und Behandlung mit Benzylthiuroniumchlorid.
- 5) Abtrennung von S-Benzylthiuronium-Mandelat.

Für den qualitativen Nachweis der Mandelsäure kann diese Methode benutzt werden, doch über den quantitativen Anteil im Urin kann leider nichts ausgesagt werden. El MASRI gebrauchte diese Methode lediglich für recht grobe halbquantitative Bestimmung von Mandelsäure im Urin.

3.4.3. Photometrische Bestimmung nach IKEDA (1970)

Er skizzierte folgenden Arbeitsablauf:

- 1) Ansäuerung einer Urinprobe von 5 ml mit 0,05 ml 1 n HCl.
- 2) Zusetzen von 1-4 ml Äther, extrahieren.
- 3) Abtrennung und Eindampfen der Ätherphase im Wasserbad von 70°C.

- 4) Zugabe von 4ml eines Schwefelsäureformaliningemisches.
- 5) Nach 50-60 Minuten Messung der Extinktion bei 450 nm.

Die Extinktion von 450 nm wurde bevorzugt, weil sich dort das Extinktionsmaximum des Mandelsäurereaktionsproduktes befindet. Das Ablesen der Extinktion sollte nicht zu lange verzögert werden, da sie 2 Stunden nach Zugabe der Schwefelsäureformalinprobe um 1,6% und 3 Stunden danach um 4-5% abgenommen hatte.

Die Fehlergrenze dieser Bestimmungsmethode ist sehr gering, so daß bei 10 bekannten Proben $97,8 \pm 6,2\%$ der Mandelsäure wiedergewonnen wurden.

3.4.4. Gaschromatographische Bestimmung nach SLOB (1973)

Prinzip der Methode:

Die Mandelsäure wird aus dem Urin extrahiert, zum entsprechenden Trimethylsilyläther derivatisiert und gaschromatographisch bestimmt.

Arbeitsvorgang:

- 1) Ansäuerung von 10 ml Urin mit 0,5 ml 10n HCl.
- 2) Extraktion der Mandelsäure mit 2 mal 10 ml Äthylacetat.
- 3) Verdampfen der vereinigten Äthylacetatextrakte bei Unterdruck.
- 4) Rückstand in 0,4 ml Äthanol lösen.
- 5) Reinigung der Mandelsäure papierchromatographisch (R_F -Wert 0,3), besprühen mit Eisenchlorid (Standardlösungen werden als Vergleich mitgeführt).

- 6) Herausschneiden der Mandelsäurezone und Extrahieren der Mandelsäure mit zweimal 5 ml Äthylacetat.
- 7) Wiederum Verdampfen der vereinigten Äthylacetatextrakte bei Unterdruck.
- 8) Lösen des Rückstandes in 0,8 ml Chloroform unter Hinzufügen von 0,2 ml Hexamethyldisilazan.
- 9) Eine Stunde lang auf 60°C erwärmen, um die Trimethylsilylätherbildung zu vervollständigen.
- 10) 3 µl der silylierten Lösung in Gaschromatograph eingeben.

Durch die gaschromatographische Methode war die Auffindung von 93% der Mandelsäure in einer Probe mit 20 mg/l möglich. Bis zu 2-3 mg Mandelsäure /l können noch eindeutig bestimmt werden, wodurch dieses Verfahren sehr gut bei geringen Styrolexpositionen von weniger als 5 mg/m³ Verwendung finden kann, ohne zu große Fehlerabweichungen.

Doch die für die gaschromatographische Bestimmung notwendige zusätzliche Papierchromatographie macht diese Methode relativ aufwendig.

3.4.5. Gaschromatographische Bestimmung nach ENGSTRÖM (1974)

Prinzip der Methode:

Mandelsäureextraktion aus dem Urin
Bildung des Trimethylsilyläthers
Gaschromatographische Bestimmung

Arbeitsvorgang:

- 1) Ansäuern von 2ml Urin mit 40 µl 6n HCl und Sättigung mit Natriumchlorid.
Extraktion 10 Minuten lang mit 10 ml Diäthyläther unter Schütteln.

- 3) Zugabe von 100 μ l Hexamethylsilazan zur Bildung des Trimethylsilyläthers.
- 4) 1-2 μ l des Derivates werden dann direkt in den Gaschromatographen injiziert.

Ein mit 800 mg/l Mandelsäure versetzter Urin gab nach dieser Nachweismethode ein Wiederauffinden der Säure von 750 ± 17 mg/l (= $94 \pm 2\%$).

ENGSTRÖM (1974) verglich seine Methode mit dem von IKEDA (1970) angegebenen photometrischen Verfahren (3.4.3.) mit folgendem Ergebnis:

- linear positive Übereinstimmung beider Methoden bei steigender Styrolexposition
- photometrisch ermittelte Werte höher als gaschromatographische
- 10 nicht styrolexponierte Personen besaßen photometrisch bestimmt - einen erheblichen Mandelsäurewert im Urin (222 ± 207 mg/l); gaschromatographisch wurde in keiner Urinprobe Mandelsäure nachgewiesen.

Diese Ergebnisse lassen eindeutig den Vorzug der gaschromatographischen Bestimmung der Mandelsäure im Urin gegenüber den früher benutzten Methoden erkennen.

3.5.6. Gaschromatographische Bestimmung nach SCHALLER und Mitarbeiter (1976)

Das Prinzip der Methode entspricht im wesentlichen dem von ENGSTRÖM (1974) angegebenen Verfahren (3.4.5.).

Die Mandelsäure wird aus dem Urin extrahiert und zum entsprechenden Trimethylsilyläther derivatisiert.

Arbeitsvorschrift:

2 ml Urin werden bis zur Sättigung mit Natriumchlorid (ca. 1,5 g) versetzt. Nach Ansäuern mit 0,04 ml 6n HCl extrahiert man 10 Minuten lang mit 10 ml Diäthyläther. 5 ml der Ätherphase werden in Schliffzentrifugenröhrchen aus Glas pipettiert und im Wasserbad bei 30°C unter einem warmen Luftstrom eingedampft. Zur Derivatbildung gibt man 0,10 ml Hexamethyldisilazan hinzu und läßt über Nacht stehen. Die Lösung wird dann direkt in den Gaschromatographen injiziert (1-2 μ l).

Die Standartabweichung lag im untersuchten Bereich bei styrolexponierten Personen zwischen 6,9 und 7,9%, bei einer Wiederauffindungsrate von 93 - 105%.

Die Praktikabilität dieser Methode wird leider durch die sich ständig verändernden Detektorbedingungen eingeschränkt, denn es müssen täglich mehrmals Eichkurven aufgestellt werden, die einen erheblichen Zeitaufwand beanspruchen.

3.5. Diskussion und Zusammenfassung

Aus der vorliegenden Literatur lassen sich nun die folgenden Fragen beantworten:

1. Was bedeutet der Nachweis der Mandelsäure im Urin ?
2. In wieweit beeinflussen heute therapeutisch eingesetzte Pharmaka den Mandelsäuregehalt im Urin ?
3. Welche Mandelsäureausscheidung im Urin ist bei Styrolexposition zu erwarten ?
4. Kann der Mandelsäureurinwert von Styrolarbeitern bei Aufnahme bestimmter Medikamente erheblich verändert sein ?

Aus den Arbeiten und Angaben von WILLIAMS (1964), ENGSTRÖM (1974), GELDMACHER v. MALLINCKRODT (1975) und SCHALLER (1976) geht hervor, daß sich im Normalurin keine Mandelsäure befindet.

IKEDA (1970) und SLOB (1973) weisen jedoch geringe Mengen Mandelsäure bei Normalpersonen nach. Dieser Befund ist möglicherweise methodisch bedingt.

Nehmen Personen Chemotherapeutika, die Mandelsäurebenzylester oder Mandelsäure enthalten, so wird Mandelsäure in erheblichen Mengen in den Urin ausgeschieden - in Relation zur applizierten Dosis. Nach SENECA (1964) werden bis zu 100% der oral verabreichten reinen Mandelsäure im Harn wiedergefunden.

GELDMACHER v. MALLINCKRODT et al (1976) weisen 20 - 70 % des oral verabreichten Benzylmandelates als Mandelsäure im Urin nach.

Welchen Einfluß die Einnahme substituierter Mandelsäure-derivate in Arzneimitteln auf die Mandelsäureausscheidung im Urin besitzen, müssen zukünftige Untersuchungen noch zeigen.

Betrachtet man nun die empfohlene Tagesdosis aller "Mandelsäure - Therapeutika" - sie beträgt bei Einhaltung der empfohlenen Dosierungsvorschriften bis zu 4g Mandelsäure oder Mandelsäurebenzylester pro Tag - so scheint es sicher nicht abwegig, anzunehmen, daß diese Medikamente einen nicht unerheblichen Einfluß auf den Mandelsäuregehalt in Blut und Urin ausüben. Allerdings müssen zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen, die sich mit der Applikation und Exkretion dieser Pharmaka befassen, diese Aussage noch sichern.

Sehr viel mehr untersucht und gesichert sind der Metabolismus, die Ausscheidung und die Urinwerte der Mandelsäure von styrolexponierten Arbeitern der polystyrolverarbeitenden Industrie.

Nach BARDODEJ (1970) werden bis zu 85% des inhalierten Styrols zu Mandelsäure metabolisiert und in den Harn ausgeschieden. Der Mandelsäurenachweis im Harn dient als Indikator der Styrolexposition, dabei besteht eine deutliche Beziehung zwischen Styrolexposition bis zu einer gewissen Höhe und Mandelsäureexkretion (BARDODEJ 1970, IKEDA 1974). Man kann in gewissen Grenzen von direkter Proportionalität sprechen (BARDODEJ 1970).

Folglich lassen schon geringe Mengen von Mandelsäure im Urin nur zwei Deutungen zu:

- Aufnahme von Medikamenten, die Mandelsäure enthalten
- Aufnahme von Styrol

Nehmen styrolexponierte Arbeiter Chemotherapeutika ein, die Mandelsäure oder ihre Derivate enthalten, so treffen diese beiden Möglichkeiten zusammen für die Ursache einer Mandelsäureausscheidung im Urin zu. Dies betrifft besonders Personen mit verminderter Nierenfunktion. Sehr wahrscheinlich werden gerade bei diesen Arbeitern die Mandelsäure- und Phenylglyoxylsäureurinwerte erheblich fehlgedeutet. Diese Stoffwechselprodukte sind nun kein relatives Maß für die Indikation der Styrolexposition mehr. Wegen des Einflusses von solchen Arzneimitteln, die Mandelsäure als Wirkstoff enthalten, unterliegt die Aussage über den Expositionsgrad und die Expositionsgefährdung gewichtigen Fehlerquellen und ist mitunter völlig falsch.

Andererseits können Mandelsäure und ihre Derivate, wenn sie allein und in höherer Dosis appliziert werden, toxisch wirken. Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Dysurie und Haematurie treten bei Verabreichung von 4g Mandelat täglich in 60% der Fälle als häufigste Symptome der Intoxikation auf (GOW 1974, SENECA 1964).

Es ist anzunehmen, daß sich diese toxischen Effekte, die der Mandelsäure zuzuschreiben sind, bei styrolexponierten Arbeitern noch wesentlich verstärken werden und viel ausgeprägter sind durch die Mandelsäurebildung bei der Metabolisierung des Styrol im Organismus.

Damit lassen sich die zum Beginn der Diskussion gestellten Fragen wie folgt beantworten:

1. Der Nachweis von Mandelsäure im Urin ist entweder durch Aufnahme von Medikamenten, die Mandelsäure enthalten, oder durch Aufnahme von Styrol bedingt.
2. Bis zu 70% der heute oral verabreichten "Mandelsäure-Therapeutika" werden als Mandelsäure im Urin nachgewiesen.
3. Inhaliertes Styrol wird vom Körper bis zu 85% zu Mandelsäure metabolisiert und in den Urin ausgeschieden. Die Mandelsäureurinkonzentration dient als Indikator der Styrolexposition.
4. Nehmen styrolexponierte Arbeiter Chemotherapeutika ein, die Mandelsäure oder ihre Derivate enthalten, so wird der Mandelsäureurinwert stark erhöht sein. Ferner treten toxische Nebenwirkungen der Mandelsäure auf den Organismus in den Vordergrund.

Literaturverzeichnis

AUTERHOFF H.

Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie
Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart (1966)

BAADER E.W.

Berufskrankheiten S.165
5. Auflage, Urban-Schwarzenberg,
München-Berlin (1960)

BARDODEJ Z.

Styrene metabolism
Ceskoslovenska Hygiena 4, 223 (1964)

BARDODEJ Z., BARDODEJOVA E.

Biotransformation of ethyl benzene, styrene
and methylstyrene in man
Am. Industr. Hyg. Ass. J. 31, 206 (1970)

BARSOTTI M., PARMEGGIANI L., SASSI C.

Observazione di patologia professionale in
una fabbrica di resine polistiroliche
Med. Lavoro 43, 418 (1952)

BISTER F., WOLFF J.H.

Eine Methode zur Bestimmung der Mandelsäure
im menschlichen Gallensaft
Arzneimittelforschung 2, 423 (1952)

BISTER F., WOLFF J.H.

Polarographische Methode zur Bestimmung
kleiner Mengen Mandelsäure
Arzneimittelforschung 3, 481 (1953)

BROWNING E.

Toxicity and metabolism
Elsevier Publ.Comp. (1965)
Amsterdam, London, New York

CARPENTER C.P., SHAPPER C.B., WEIL C.S., SMITH H.F.

Studies on the inhalation of 1,3-Butadien; with
a comparison of its narcotic effect with benzol,
toluol and styrene, and a note of elimination of
styrene by the human
J. Industr. Hyg. 26, 69 (1944)

DANISHEFSKY I., WILLHITE M.

The metabolism of styrene in rat.
J. Biol. Chem. 211, 549 (1954)

DAVIES G.

A preliminary study of the effects of cyclandelate
Med.J. Aust. 1, 313 (1971)

DUTKIEWICZ T.

Skin absorption of toluene, styrene and xylene
by man
Brit. J. Industr. Med. 25, 243 (1968)

DUVERGEY H., CAPERAA L.

La thérapeutique mandelienne dans les infections
urinaires
J. d' urol. med. et chir. 45, 97 (1938)

EL MASRI A.M., SMITH J.N., WILLIAMS R.T.

Studies of detoxication. 73. The metabolism of
alkylbenzenes: Phenylacetylene and phenylethylene
Bioch. J. 68, 199 (1958)

ENGSTRÖM K., RANTANEN J.

A new gaschromatographic method of determination of mandalic acid in urine

Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 163 (1974)

FISEROVA - BERGEROVA V., TEISINGER J.

Retention von Styroldämpfen in den Lungen

Zol. Arbeitsmed. Arbeitsschutz 16, 317 (1966)

FOROR G.G.

Schädliche Dämpfe

1. Auflage, VDI Verlag Düsseldorf (1972)

FULLER A.T.

Ketogenic diet; nature of bactericidal agent

Lancet I. 222, 855 (1933)

GA3KA J., SCHWIETZER C.H.

Wirkungssteigerung durch Kombination schmerzlindernder Stoffe in der Spalt-Tablette

Ther.d.Gegenw. 113, 1898 (1974)

GELDMACHER v. MALLINCKRODET M.

The qualitative and quantitative determination of mandalic acid in urin in clinical and occupational medical toxicology.

Speech on the 7th International Congress of the European Association of Poison Control Centres - Oslo, June 1976

GERARDE H.W.

Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons

Elsevier Publ. Comp. (1960)

Amsterdam, London, New York

GOW J.G.

A comparative trial of hexamine hippurate and
hexamine mandelat in prevention of recurrent
infection of the urinary tract
Practitioner 213, 97 (1974)

GUT I.

Behavioral effects of styrene in rats
Activ. Nerv. Supper. 10, 22 (1968)

HELMHOLZ F.H.

Vitesse d'excretion et pouvoir bactericide de
l'acide mandelienne dans les urines
J. Amer. Med. Ass. 107, (1936)

IKEDA M., OHTSUJI H.

A rapid colorimetric method for the determina-
tion of phenylglyoxylic and mandelic acids
Brit. J. Industr. Med. 27, 150 (1970)

IKEDA M., IMMURA T.

Evaluation of hippuric, phenylglyoxylic and
mandelic acids in urine as indices of styrene
exposure
Int. Arch. Arbeitsmed. 32, 93 (1974)

IPPEN H.

Index pharmacorum
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1968)

JENEY E., ZSOLNAT T.

Versuche zur Entdeckung neuer Tuberkulostatica
Zbl. Bakt. 176, 215 (1959)

KLINGMÜLLER V., BRUNE G.

Biochemische Unterschiede optischer Antipoden.
Verschiedene Excretion der optischen Antipoden
der Mandelsäure untersucht am Menschen
Biochem. Z. 328, 352 (1955)

KLIMKOVA - DEUTSCHOVA E.

Neurologische Befunde in der Plastikindustrie
bei Styrolarbeitern
Ent. Arch. Gewerbepath. 19, 35 (1962)

KNOCK F.E.

N-(4-Biphenyl)-N-(2-diethylaminoethyl)-mandel-
amidehydrochloride. A potent local anesthetic
for use with sulfhydryl inhibitors for cancer
therapie
J. Med. Chem. 10, 733 (1967)

KRAUTWALD A., DUTZ H., VOIGT K.

Verlauf und histologische Nierenveränderungen
bei experimenteller Nephritis unter Einwirkung
von Mandelat und Hexamethylentetramin
Acta biol. med. Germ. 1, 40 (1958)

LI SHEN

Data for substantiating the maximum permissible
concentration of styrol in atmospheric air
Gig. Sanit 26, 11 (1961)

Mc LAUPLIN J., MARLIAC J.P., VERRETT J., MUTSCHLER M.K.

Toxicity of fourteen volatile chemicals as mea-
sured by the chick embryo method
Am. Indust. Hyg. Ass. J. 25, 282 (1964)

MICHALIK E.B.

Zur Behandlung des Meteorismus bei stationären
Kranken

Ther. Gegenw. 106, 941 (1967)

NEGWER M.

Organisch - chemische Arzneimittel und ihre Synonyma

Akademie Verlag Berlin (1967)

NEISH W.J.

Metabolism of mandelic acid in the human

Arch. int. pharmacodyn. 3, 315 (1956)

PHILIPPE R., LAUWERYS R., BUCHET J.P.

Evaluation de l'exposition des travailleurs au
styrene par le dosage de ses metabolites urinaires:
les acides mandelique et phenylglyoxylique

Arch. des Mal. Prof. d. Med. d. Trav. et d.Sec.soc.
35, 631 (1974)

QUOOS H.

Gesundheitsgefahren in der Kunststoffindustrie

Johann Ambrosius Barth Leipzig (1959)

RODGERS J.D., HOOPER G.C.

MAC for styrene

Industr. Med. Surg. 26, 32 (1957)

RÖMPP H.

Chemie Lexikon

6. Auflage, Frankh'sche Verlagsbuchhandlung

Stuttgart (1968)

ROGERS W.F., SHAIKH V.A., CLARK A.

Cyclandelate in long standing cerebral arterio-sclerosis

Geront. clin. 12, 88 (1970)

ROSENHEIM M.L., CAMB M.B., LOND M.

Mandelic acid in the treatment of urinary infections

Lancet I, 1032 (1935)

ROSENHEIM M.L. CAMB M.B., LOND M.

Mandelic acid in the treatment of urinary infections

Lancet I, 1083 (1936)

ROTH B., KLIMKOVA-DEUTSCHOVA E.

Hirnstrombilder bei Werktätigen im toxischen Milieu

Arb. Med. 2, 49 (1963)

RUVINSKAJA S.E.

Conversions of styrene in the body of experimental animals

Gig. Tr. Prof. Zabol. 10, 29 (1966)

RYAZANOV V.A.

Sensory physiology as basis for air quality standards

Arch. Environm. Health 5, 480 (1962)

RYLOVA M.L.

Die Giftwirkung des Styrols und des Alphamethylstyrols

Gig. Sanit. 5, 21 (1955)

SCHALLER K.H., GOSSLER K., BOST H.

Gaschromatographische Methoden zur Bestimmung
von Styrol im Blut sowie von Mandelsäure und
Phenylglyoxylsäure im Urin
J. Arbeitsmedizin 11, 24 (1976)

SCHNOHR E.

Behandlung von Harntraktinfektionen durch Kal-
ziummandelat
Lancet I 5932 (1937)

SENECA H.

Current therapy of infections of the renal ex-
cretory system
J. Amer. Geriat.Soc. 12, 1100 (1964)

SENECA H.

Clinical pharmacology and antibacterial action
of methenamine and its salts
Med. Times 97, 243 (1969)

SLOB A.

A new method for determination of mandelic acid
excretion a lowlevel styrene exposure
Brit. J. Industr. Med. 30, 390 (1973)

SMITH J.N., SMITHIES R.H., WILLIAMS R.T.

The metabolism of alkylbenzenes
Biochem J. 56, 320 (1954)

SPENCER H.C., IRISH D.D. ADAMS E.M., ROWE V.K.

The response of laboratory animals to monomeric
styrene
J. Industr. Hyg. 24, 295 (1942)

STEWART R.D., DODD H.C., JARETTA E.D.

Human exposure to styrene vapour
Arch. Environm Health 16, 656 (1968)

VAN WIJK T.W.

The treatment of peripheral vascular diseases
with Cyclospasmol
Angiology 4, 103 (1953)

WECHSLER A.F.

Cyclandelate and improved brain function
Am. J. Psychiatry 131, 723 (1974)

WILLIAMS R.T.

Detoxication mechanisms
Chapman and Hall London (1959)

WINTER C.C.

Long-term drug therapy for urinary tract
infections
Ohio Med. J. 63, 481 (1967)

WOLF M.A., ROWE V.K., Mc COLLISTER D.

Toxicological studies of certain alcyated
benzenes and benzene
A.M.A. Arch. Industr. Health 14, 387 (1956)

ZINSSER H.H.

Newer antibacterial drugs in urological
infections
Med. Clin. N.Amer. 48, 293 (1964)

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling
(Vorstand des Institutes für Rechts-
medizin der Friedrich-Alexander-Uni-
versität Erlangen-Nürnberg) danke ich
für die freundliche Übernahme des Co-
referates.

Meinen besten Dank darf ich Frau Professor
Dr. med. Dr. phil. nat. M. Geldmacher - v.
Mallinckrodt, für die Anregung zur Arbeit,
für ihr stetes Interesse am Fortgang und
die hilfreiche Beratung zu Fragen dieser
Arbeit aussprechen.

LEBENS LAUF

- 01.04.1953 Geboren in Berlin als erstes von
drei Kindern.
Vater : Helmut Binus, Prediger
Mutter: Anneliese Binus, geb. Wolfram
- 1959-1962 Besuch der Volksschule in Berlin-Grünau
- 1962-1963 Besuch der Volksschule in Donaueschingen
- 1963-1972 Besuch des Gymnasiums in Donaueschingen
- 21.06.1972 Abitur am Gymnasium in Donaueschingen
- Okt. 1972-
März 1973 Studium der Biologie an der Universität
Konstanz
- April 1973 - Studium der Zahnmedizin an der Univer-
Aug. 1975 sität Freiburg i.Br.
- 27.03.1974 Vorphysikum in Freiburg
- 12.08.1975 Physikum in Freiburg
- Nov. 1975 - Studium der Zahnmedizin an der Universi-
Juni 1978 tät Erlangen - Nürnberg
- 13.06.1978 Staatsexamen in Zahnmedizin an der Uni-
versität Erlangen - Nürnberg
- 29.05.1977 Eheschließung mit Hildegard Rusche

Copy-Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197